



TESIS DOCTORAL
MODALIDAD DE COMPENDIO DE
ARTÍCULOS

Anomalías en el funcionamiento cerebral
ligadas al mantenimiento de un patrón de
consumo intensivo de alcohol (*binge
drinking*) en jóvenes: Un estudio mediante
potenciales evocados

Fdo.

Eduardo Guillermo López Caneda

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN
NEUROCIENCIA, FACULDADE DE PSICOLOXÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2014



AUTORIZACIÓN DOS DIRECTORES DA TESE

D. Fernando Cadaveira Mahía, profesor do Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía, e Dña. Socorro Rodríguez Holguín, profesora do Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía

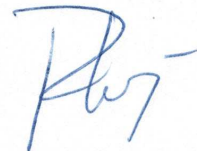
Como Directores da Tese de Doutoramento titulada «Anomalías en el funcionamiento cerebral ligadas al mantenimiento de un patrón de consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes: Un estudio mediante potenciales evocados»

Presentada por D. Eduardo Guillermo López Caneda, alumno do Programa de Doutoramento en Neurociencia

Autorizan a presentación da tese indicada, considerando que reúne os requisitos esixidos no artigo 34 do regulamento de Estudos de Doutoramento, e que como Directores da mesma non incurre nas causas de abstención establecidas na lei 30/1992.



Asdo. : Fernando Cadaveira Mahía



Socorro Rodríguez Holguín





MODALIDADE DE COMPENDIO DE ARTIGOS

O Prof. Dr. D. Fernando Cadaveira Mahía e a Prof.^a Dra. Dna. Socorro Rodríguez Holguín, como Directores da tese titulada: «Anomalías en el funcionamiento cerebral ligadas al mantenimiento de un patrón de consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes: Un estudio mediante potenciales evocados»

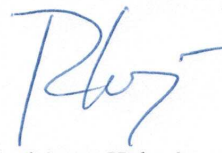
Pola presente **DECLARAMOS:**

Que a tese presentada por Don Eduardo Guillermo López Caneda é idónea para ser presentada, de acordo co artigo 41 do *Regulamento de Estudos de Doutoramento*, pola modalidade de compendio de ARTIGOS, nos que o doutorando tivo participación no peso da investigación e a súa contribución foi decisiva para levar a cabo este traballo.

E que está en coñecemento dos coautores, tanto doutores como non doutores, participantes nos artigos, que ningún dos traballos reunidos nesta tese serán presentados por ningún deles noutra tese de Doutoramento, o que asinamos baixo a nosa responsabilidade.



Asdo. : Fernando Cadaveira Mahía



Socorro Rodríguez Holguín

Santiago de Compostela, a 17 de Xullo de 2014 .



A las vidas que brotaron durante en el transcurso de esta tesis, Mariña e Iago, y a quien las trajo al mundo, Laura.



AGRADECIMIENTOS

Es maravilloso empezar esta sección pensando que una hoja no será suficiente para dar las gracias a toda la gente que, directa o indirectamente, me ha ayudado a hacer realidad esta tesis.

Es obligado, no por mera formalidad sino por justicia, comenzar por los que han sido, más que mis tutores de tesis, mis guías a lo largo de este difícil camino.

A Fernando; gracias por contagiarme el entusiasmo y la pasión con la que abor das cada problema científico, espero que me acompañen siempre en los nuevos retos que me esperan en el futuro. Gracias también por acompañar cada una de tus lecciones y discusiones con una sonrisa y por encontrar siempre tiempo, entre la fatigosa *cientificocracia*, para mí y mis múltiples dudas y consultas.

A Coqui; ni que decir tiene que esta tesis no sería la misma sin ti (y no para bien, claro...). Tu supervisión continua, tu metódica instrucción y tus sabios consejos han servido para mejorar cada uno de los trabajos que he realizado. Espero que todo lo que he aprendido de ti me acompañe siempre en mi futuro profesional.

A los otros miembros del grupo de investigación, Montse, Paco, Paula, Fernanda y, en especial, Sonia, por tender siempre la mano para ayudar en lo que sea.

A mis queridos compañeros de andanzas, quienes hacen ciencia a pesar de las dificultades, Úrsula, Sara, Carmela, Cris, Carme, Carina, Laura, Alberto y Rubén. Y, muy especialmente, a Zeltia, Diego y Fran. La primera porque sin su café diario (ni sin su ayuda desinteresada, sus consejos, ni esos pequeños detalles de cada día que demuestran la gran persona que es) podría haber terminado esta tesis. A los segundos por inducirme un rictus permanente y por haber hecho más ameno y agradable cada uno

de los días que he pasado en esta facultad ¡Ha sido un placer trabajar con todos vosotros comando!

No querría olvidarme de quienes ya no están en esta facultad pero que han sido grandes compañeros de trabajo y ocio durante estos años: María Parada, Nayara, Marta, Anita, María Pouso y María Sabu (tu sonrisa ante la vida será siempre un ejemplo para mí).

A Alberto; gracias por ayudarme en todo cuanto pudiste durante todos estos años y por hacer que me lo pase bien trabajando ¡Verás como nuestras tertulias científicas (y las risas que siempre las acompañan) acaban por dar sus frutos!

A la gente de Madrid, Ángeles, Ricardo, Javi, Pablo, Pilar, Fernando y el resto del equipo; gracias por haberme hecho sentir como en casa durante mis estancias en el Centro de Tecnología Biomédica.

A la gente de Braga, Adriana, Ana Pinheiro, Joana, Sara, Helga, Dalila y demás miembros del *Neuropsychophysiology Lab*, por la buena acogida que me brindasteis y por la magnífica atmósfera de trabajo que allí se respira.

A Carlos, porque tus fabulosas ilustraciones han servido para mejorar y embellecer algunos de los artículos que componen este trabajo así como la propia tesis; gracias por tener siempre algo de tiempo para mí y mis locas ideas.

A mis amigos del alma, mis otros hermanos, Lois, Julio, Pepinho, Corral, Coqui y María, por las incontables sesiones prácticas comprobando los efectos del alcohol que tanto me han estimulado para investigar las consecuencias de esta hedónica, y a veces péfida, sustancia.

A mis otros grandes amigos: Borch, Luchi Roca, Lucía Mendoza, Santibu y Sabri, Bea e Is, Santi y todos aquellos que han compartido las risas y penurias de la vida conmigo.

A mis compañeros del máster, en especial a Javi, Aníña, Verónica, Tatiana, Efrén y Blanca, por los buenos ratos que hemos pasado juntos hablando de neurociencia y otros asuntos.

A mis queridos padrinos; a Walter, por mostrarme que la amabilidad y la modestia no están reñidas con el saber, muchas gracias allá donde te encuentres; a Rosamaría, porque nunca dejaré de aprender de ti, espero que tu gentileza, bondad y vitalidad infinita me acompañen siempre a lo largo de mi vida.

A mis hermanas Raquel y Pechi, porque los traumas que me generasteis durante mi infancia hicieron que me quisiese dedicar a la psicología (*guiño, guiño*) y también por ayudarme siempre que lo necesité.

A Clara, porque creo haberle contagiado algo de mi ilusión y pasión por los misterios del cerebro y ello me hace creer que he tenido algo que ver en su inmersión en el mundo de la neurociencia. ¡Esperaré impaciente por tu tesis!

A mis cuñados Javi y Xoán, pues los raquetazos que hemos dado juntos han sido la mejor forma de deshacerme de las frustraciones del trabajo.

A mis tíos, Lucho, Manolo y Tonecho; años de búsqueda de argumentos para debatir en nuestras charlas sobre física, teología, política o fútbol han sido el entrenamiento perfecto para la argumentación de esta tesis.

A Trasalva y aquellos que forman parte de ella, mi abuela, mis tíos y primos. Las noches de navidad bajo el calor de la lareira y la familia, las vistas al monte San

Torcuato, el olor a verde... todo lo que rodea a este lugar ha sido una fuente de inspiración para mí.

A mi otra familia: Silvia, mi cuarta hermana, cuyas lágrimas por las pequeñas cosas de la vida me recuerdan cada día lo bello que es vivir. A Lucía, mi cuñada favorita, a quien he visto crecer y convertirse en la gran persona que es. A Luis y Julia, unos suegros maravillosos y todavía mejores abuelos; sin vosotros y vuestra ayuda esta tesis seguiría en sus inicios. A Pau, Pili y Mario, una prima y tíos-abuelos estupendos. Y también a Madri, por su generosidad y voluntad infinita y porque su fabulosa comida ha ayudado a alimentar a cada una de las neuronas que han realizado esta tesis.

A mis queridos padres, porque si he llegado hasta aquí ha sido gracias a su tiempo y dedicación. Gracias por apoyarme cuando decidí cambiar de rumbo y estudiar psicología, sin vuestro apoyo jamás habría llegado tan lejos.

A quienes no estaban cuando comencé esta tesis y que han llegado para llenar de luz mi vida; mis queridísimos hijos, Mariña e Iago. Gracias por hacerme ver cada día lo realmente importante de la vida.

Y por supuesto, a quien me acompaña desde siempre y sin la cual estaría incompleto. Porque contigo he disfrutado de los mejores años de mi vida y sé que quedan muchísimos por compartir todavía. Mi luz al final del túnel, mi faro en las noches de tormenta, mi consuelo en los días más tristes y mi gozo en los más felices; a mi gran amor, Laura, mi compañera, consejera y maestra en todas las artes y las ciencias de la vida.

ÍNDICE DE PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE TESIS

1. **López-Caneda, E.**, Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F. y Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107, 1796-1808.
 - Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 4.746
 - Social Sciences Edition: Q1 (1/30); Science Editions: Q1 (2/16)
 - Número de citas recibidas: Google Scholar: 14; ISI Web of Knowledge: 9.
2. **López-Caneda, E.**, Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A.F. y Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 464-471.
 - Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 1.956
 - Social Sciences Edition: Q2 (10/30); Science Editions: Q3 (9/16)
 - Número de citas recibidas: Google Scholar: 8; ISI Web of Knowledge: 4.
3. **López-Caneda, E.** y Martínez, U. (2013). Addiction and Prefrontal Cortex. En Roberts, R.O. y Collins, R.J. (eds.), *Prefrontal Cortex: Developmental Differences, Executive and Cognitive Functions and Role in Neurological Disorders* (pp. 39-70). New York: Nova Science Publishers.

4. **López-Caneda, E.**, Mota, N. y Crego, A. (2013). Binge drinking: A neurocognitive profile. En Harris, S.B. (eds), *Binge Eating and Binge Drinking: Psychological, Social and Medical Implications* (pp. 127-150). New York: Nova Science Publishers.
5. **López-Caneda, E.**, Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M. y Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 173-181.
 - Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 1.956
 - Social Sciences Edition: Q2 (10/30); Science Editions: Q3 (9/16)
 - Número de citas recibidas: Google Scholar: 4; ISI Web of Knowledge: 0.
6. Doallo, S., Cadaveira, F., Corral, M., Mota, N., **López-Caneda, E.** y Rodríguez Holguín, S. (2014). Larger mid-dorsolateral prefrontal gray matter volume in young binge drinkers revealed by voxel-based morphometry. *PLoS One*, 9, e96380.
 - Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 3.730
 - Sciences Edition: Q1 (7/56)
 - Número de citas recibidas: Google Scholar: 1; ISI Web of Knowledge: 0.
7. **López-Caneda, E.**, Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S. y Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418.
 - Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 2.255
 - Science Editions: Q2 (7/16)

8. **López-Caneda, E.**, Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F. (Aceptado para publicación). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*.
- Revista indexada en JCR. Índice de impacto (2012): 1.015
 - Social Sciences Edition: Q3 (21/30); Science Editions: Q4 (14/16)
9. **López-Caneda, E.**, Correas, A., Pinal, D. y Crego, A. (en prensa). Afectación de las redes funcionales por el consumo de drogas. En Maestú, F., Pereda, E. y Del Pozo, F. (eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: métodos y aplicaciones en neurociencias*. Madrid: Elsevier.





ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ARTÍCULO 1	7
1.2. ARTÍCULO 2	63
2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	64
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	67
4. MÉTODO	69
4.1. PARTICIPANTES	69
4.2. PROCEDIMIENTO	71
4.2.1. Selección de los participantes	71
4.2.2 Evaluación	73
<i>Evaluación neuroestructural</i>	<i>73</i>
<i>Evaluación neuropsicológica</i>	<i>74</i>
<i>Evaluación psicofisiológica</i>	<i>75</i>
4.3 ANÁLISIS DE DATOS	81
5. ESTUDIOS EMPÍRICOS	83
5.1 ARTÍCULO 3	83
5.2 ARTÍCULO 4	85
5.3 ARTÍCULO 5	87
6. DISCUSIÓN	89
6.1 ANOMALÍAS EN EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL ASOCIADAS AL MANTENIMIENTO DEL PATRÓN BD	89
6.1.1 Correlatos neurocognitivos de P300	91
6.1.2 Principales hipótesis en torno al significado funcional de los efectos del BD en los jóvenes	93

<i>Hipótesis neurocompensatoria</i>	94
<i>Hipótesis del retraso/enlentecimiento en el neurodesarrollo</i>	101
6.1.3 Posibles mecanismos subyacentes al daño cerebral asociado al consumo intensivo de alcohol durante la adolescencia y juventud	105
6.2 IMPLICACIONES DEL CESE DEL PATRÓN BD EN EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL ..	107
7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	111
7.1 EL DILEMA DEL HUEVO O LA GALLINA	111
7.2 OTRAS LIMITACIONES	113
7.3 CONSIDERACIONES E IMPLICACIONES PARA EL FUTURO	115
8. CONCLUSIONES	119
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
ANEXOS	147
ANEXO I	149
ANEXO II	155
ANEXO III	159
ANEXO IV	163
ANEXO V	167

RESUMEN

El *binge drinking* (BD), un patrón de consumo de alcohol caracterizado por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo y que se alterna con períodos de abstinencia entre los episodios de consumo, presenta una alta prevalencia entre los jóvenes y adolescentes. Recientes estudios en animales y humanos han puesto de manifiesto las importantes consecuencias que el BD puede tener sobre la estructura y el funcionamiento cerebral, especialmente durante periodos de desarrollo cerebral como son la adolescencia y la juventud. Sin embargo, no existían, hasta la fecha, estudios de tipo longitudinal que explorasen sus consecuencias a medio/largo plazo. En la presente tesis se estudió, mediante potenciales evocados, la actividad eléctrica cerebral asociada a los procesos de atención, memoria de trabajo y control inhibitorio en jóvenes de 20-21 años con al menos dos años de mantenimiento del patrón BD. Los resultados mostraron que la persistencia en este patrón de consumo se asociaba a un incremento en las anomalías en el funcionamiento cerebral vinculadas a los procesos de atención y memoria de trabajo observadas en una primera evaluación dos años antes, así como a la aparición de alteraciones en la actividad neural relacionada con los procesos de control inhibitorio no detectadas en la primera fase del estudio. Asimismo, el abandono del patrón BD implicaba un freno en las anomalías neurofuncionales relacionadas con la inhibición de respuesta. Estas anomalías en el funcionamiento cerebral podrían indicar un incremento en los recursos neurales implicados en los procesos de atención, memoria de trabajo y control inhibitorio por parte de los jóvenes BDs que les permitiría mantener un rendimiento conductual equivalente al de aquéllos sin consumo intensivo de alcohol. Este incremento podría responder a una menor eficiencia neural consecuencia de un enlentecimiento en el neurodesarrollo o a una actividad neural compensatoria.

Palabras clave: Alcohol, Adolescencia, Binge Drinking, Actividad Cerebral, Potenciales Evocados

RESUMO

O *binge drinking* (BD), un padrón de consumo de alcohol caracterizado pola inxesta de grandes cantidades de alcohol nun curto espazo de tempo e que se alterna con períodos de abstinencia entre os episodios de consumo, presenta unha alta prevalencia entre os mozos e adolescentes. Recentes estudos en animais e humanos puxeron de manifesto as importantes consecuencias que o BD pode ter sobre a estrutura e o funcionamento cerebral, especialmente durante períodos de maduración cerebral como son a adolescencia e a xuventude. Sen embargo, non existían, até a data, estudos de tipo lonxitudinal que explorasen as súas consecuencias a medio/longo prazo. Na presente tese estudouse, por medio dos potenciais evocados, a actividade eléctrica cerebral asociada aos procesos de atención, memoria de traballo e control inhibitorio en mozos de 20-21 anos con alomenos dous anos de mantemento do padrón BD. Os resultados amosaron que a persistencia neste padrón de consumo asociábase a un incremento das anomalías no funcionamento cerebral vinculadas ós procesos de atención e memoria de traballo observadas nunha primeira avaliación dous anos antes, así como á aparición de alteracións na actividade neural relacionada cos procesos de control inhibitorio non detectadas na primeira fase do estudo. Do mesmo xeito, o abandono do padrón BD implicaba un freo nas anomalías neurofuncionais relacionadas coa inhibición de resposta. Estas anomalías no funcionamento cerebral poderían indicar un incremento nos recursos neurais implicados nos procesos de atención, memoria de traballo e control inhibitorio por parte dos mozos BDs que lles permitiría manter un rendemento conductual equivalente ao daqueles sen consumo intensivo de alcohol. Este incremento podería responder a unha menor eficiencia neural consecuencia dun enlentecemento neuromadurativo ou a unha actividade neural compensatoria.

Palabras chave: Alcohol, Adolescencia, Binge Drinking, Actividade Cerebral, Potenciais Evocados

ABSTRACT

Binge drinking (BD) is a pattern of alcohol consumption characterized by the intake of large amounts of alcohol in a short time followed by periods of abstinence. This drinking pattern displays a high prevalence among adolescents and young people. Recent studies in animals and humans have shown the important consequences of BD on the brain structure and functioning, especially during brain development periods such as adolescence and youth. However, to date there are no longitudinal studies exploring its consequences in the medium/long term. In the present thesis, we studied, by means of event-related potentials, the brain electrical activity associated with attention, working memory and inhibitory control processes in youths aged 20-21 years who had maintained a BD pattern at least for two years. Results showed that persistence in BD was associated with an increase in brain functioning anomalies in attention and working memory processes observed in a previous assessment two years earlier, as well as with the emergence of impairments in neural activity related to inhibitory control processes not detected in the first phase of the study. Likewise, the cessation of BD led to a brake on neurofunctional anomalies related to response inhibition. These anomalies in brain functioning might indicate an increase in the neural resources involved in attention, working memory and inhibitory control processes in young BDs, which would allow them to maintain similar behavioral performance to those subjects without a pattern of intensive alcohol consumption. This increase might reflect lower neural efficiency as a result of a neuromaturational delay, or compensatory neural activity.

Key words: Alcohol, Adolescence, Binge Drinking, Brain Activity, Event-Related Potentials



1. INTRODUCCIÓN

El alcohol ha formado parte de la cultura humana desde, cuando menos, el comienzo de la historia documentada (Hanson, 1995). Prácticamente todas las sociedades que consumen alcohol muestran, a su vez, problemas sociales y de salud asociados al mismo. La industrialización de la producción así como la globalización del márketing y promoción del alcohol han conducido a un incremento tanto de la cantidad consumida como de los daños relacionados con esta sustancia (Rehm et al., 2009). Así, el alcohol constituye la sustancia psicoactiva de uso no terapéutico más consumida en el mundo occidental, tal y como se desprende de los informes y estudios epidemiológicos disponibles (Eurobarometer, 2010; *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, SAMHSA, 2013; Organización Mundial de la Salud, OMS, 2014). Del mismo modo, esta sustancia es considerada como el tercer factor de riesgo de enfermedad (Marshall, 2014) y se estima que el 3,8% de todas las muertes en el mundo son atribuibles al alcohol; porcentaje que se incrementa ostensiblemente en las regiones americana y europea –incluida Rusia- entre los hombres de 15 a 29 años de edad, en donde el alcohol está (directa o indirectamente) implicado en más del 30% de todas las muertes (OMS, 2011). Por todo ello, no es de extrañar que el consumo de alcohol entrañe importantes costes económicos, llegando a alcanzar entre el 2 y el 5% del Producto Interior

Bruto (PIB) en los países de la Unión Europea (Andersson, Beck, Choquet, Kokkevi y Fotiou, 2007).

Si bien buena parte de los problemas derivados del alcohol pertenecen a la esfera del consumo crónico (abuso o dependencia del alcohol), en las últimas décadas ha cobrado relevancia otra forma de consumo que parece estar asociada de igual modo a significativos costes económicos y de salud. El consumo intensivo e intermitente de alcohol, o *binge drinking* (BD), como suele denominarse en la literatura anglosajona a este patrón de consumo, fue el responsable de más de la mitad de las muertes (alrededor de 40.000), dos tercios de los años de vida potencial perdidos (1,5 millones) y tres cuartas partes de los costes económicos (más de 167 mil millones de dólares) asociados al consumo de alcohol en EE.UU., durante el período 2001-2005 (Kanny, Liu, Brewer y Lu, 2013).

Este patrón de consumo intensivo se caracteriza por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo, que frecuentemente conducen a la embriaguez, intercalados con periodos de abstinencia entre esos episodios de consumo. Formalmente, el BD se define como el patrón de consumo que eleva la concentración de alcohol en sangre a 0,08 g/dl, lo que en un adulto corresponde al consumo de cinco o más unidades de bebida estándar (UBEs¹) en varones y cuatro o más en mujeres, en un intervalo aproximado de dos horas, al menos una vez al mes (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, NIAAA, 2004; Courtney y Polich, 2009).

Tanto en Europa como en Norteamérica existe una alta prevalencia de BD, especialmente entre los jóvenes y adolescentes. Así, los resultados de distintos informes indican que alrededor de un tercio de los jóvenes y adolescentes europeos y norteamericanos

¹ En España, una UBE equivale a 10 gr de alcohol, lo que se corresponde aproximadamente con una caña, un vaso de vino o media copa de una bebida destilada. La cantidad de alcohol incluida en una UBE, sin embargo, varía considerablemente entre los diferentes países. Así, por ejemplo, en los EE.UU. y Portugal una UBE equivale a 14 gr de alcohol, mientras que en el Reino Unido equivale a 8 gr y en Japón se correspondería con alrededor de 20 gr.

practican de forma habitual el consumo intensivo de alcohol (el 29% de los europeos entre 15 y 24 años y el 39% de los norteamericanos de 18 a 25 años) (Eurobarometer, 2010; SAMHSA, 2103). España ocupa el quinto lugar entre los países europeos en relación al número de jóvenes que practican el BD (34% de los jóvenes entre 15 y 24 años), cinco puntos por encima de la media de la Unión Europea (Eurobarometer, 2010). Según los últimos informes del Observatorio Español de la Droga y la Toxicomanía (OEDT), el grupo de edad que presenta una mayor prevalencia de BD es el de 20 a 24 años, siendo mayor entre los hombres (35%) que entre las mujeres (20%) (OEDT, 2012). En los menores de edad, en torno al 35-40% de los estudiantes de 14 a 18 años reconocieron haber practicado el BD en el último mes (OEDT, 2013).

La alta prevalencia de BD entre estos grupos de edad resulta especialmente preocupante debido a que la adolescencia y la juventud constituyen periodos de especial vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol (López-Caneda, Mota y Crego, 2013; Schindler, Tsutsui y Clark, 2014; Spear, 2013). La razón fundamental radica en los importantes cambios que, a nivel estructural, funcional y bioquímico, experimenta el cerebro a estas edades (Crews, He y Hodge, 2007; Squeglia, Jacobus y Tapert, 2009) y que no concluyen hasta avanzada la tercera década de la vida (Lebel y Beaulieu, 2011). Estos cambios neuromadurativos se asocian con el desarrollo de diversos procesos cognitivos (Casey, Giedd y Thomas, 2000; Yurgelun-Todd, 2007) que implican, a su vez, una mejora en el rendimiento en tareas de atención, memoria de trabajo, control inhibitorio o de resolución de problemas (Hooper, Luciana, Conklin y Yarger, 2004; Luna y Sweeney, 2004). Dada esta relativa inmadurez cerebral, el consumo de alcohol durante estas edades podría alterar el curso natural de los procesos neuromadurativos y, en consecuencia, afectar al desarrollo conductual, cognitivo y afectivo de los jóvenes y adolescentes.

Diversos estudios en animales realizados durante la última década parecen señalar, efectivamente, la existencia de una especial vulnerabilidad del cerebro en desarrollo a los efectos del BD. Así, en estos trabajos se ha observado que las ratas adolescentes sometidas a un patrón BD de ingesta de alcohol muestran mayor afectación estructural –especialmente en regiones como el córtex prefrontal (CPF) o el hipocampo- (Crews, Braun, Hoplight, Switzer y Knapp, 2000; Crews, Mdzinarishvili, Kim, He y Nixon, 2006; Pascual, Blanco, Cauli, Miñarro y Guerri, 2007), así como un peor rendimiento conductual (Markwiese, Acheson, Levin, Wilson y Swartzwelder, 1998; White y Swartzwelder, 2005) en comparación con ratas adultas expuestas a niveles equivalentes de alcohol; efectos que, además, parecen persistir a largo plazo (Coleman, He, Lee, Styner y Crews, 2011; Sircar y Sircar, 2005).

Los estudios en humanos con trastorno por consumo de alcohol (TCA) mostraron, a su vez, los importantes daños que el abuso y/o dependencia del alcohol podía provocar en el cerebro adolescente: menor rendimiento cognitivo ante distintas pruebas neuropsicológicas, así como importantes anomalías en la estructura –especialmente en las regiones prefrontales e hipocámpica- y funcionamiento cerebral en comparación con sujetos sanos de su misma edad (Akine et al., 2007; Brown y Tapert, 2004; De Bellis et al., 2000, 2005; Medina et al., 2008)

Los resultados obtenidos en los modelos animales y en los adolescentes con TCA constituyeron el detonante para el comienzo del estudio de las consecuencias neurocognitivas ligadas al BD en los jóvenes y adolescentes humanos. Los primeros trabajos en este sentido se llevaron a cabo desde el ámbito neuropsicológico, y a ellos se sumaron, poco tiempo después, los estudios psicofisiológicos y de neuroimagen. Todos ellos parecen evidenciar que el consumo intensivo de alcohol en los jóvenes se asocia a un menor rendimiento en tareas neuropsicológicas (especialmente en aquellas que implican atención, aprendizaje, habilidades ejecutivas y toma de decisiones), perturbaciones en la sustancia blanca y la sustancia gris de

distintas regiones cerebrales y anomalías de tipo neurofuncional (hiper y/o hipoactivación neural relacionada con distintos procesos cognitivos). Sin embargo, los trabajos sobre BD en humanos son todavía escasos y necesitan ser replicados. Es necesario, además, realizar estudios de tipo longitudinal que permitan esclarecer con mayor claridad y precisión tanto las causas como las consecuencias del BD y si éstas son o no persistentes.

Debido a la ausencia de estudios longitudinales, poco o nada se sabe sobre las consecuencias a medio-largo plazo del patrón BD de consumo de alcohol en los jóvenes. Y es aquí, en este vacío de conocimiento, donde se enmarca el objeto de la presente tesis doctoral.

En esta tesis se presenta, en primer lugar, una revisión crítica de los estudios publicados durante el periodo 2000-2013 en torno a las consecuencias neuroestructurales, neurofuncionales y cognitivas asociadas al patrón BD en los jóvenes y adolescentes (Artículo 1: *Anomalías neurocognitivas asociadas al patrón de consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión*). Además, dado que los procesos de control inhibitorio constituyen una parte fundamental del trabajo empírico de esta tesis, debido a que están estrechamente implicados en la capacidad para regular o controlar el consumo de alcohol, se presenta también una revisión sobre el impacto que el alcohol ejerce sobre esta función cognitiva todavía en desarrollo durante la adolescencia y juventud (Artículo 2: *Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: A review*).

En segundo lugar, se presenta la parte empírica de esta tesis, cuyo objetivo principal era determinar las posibles consecuencias neurocognitivas asociadas al mantenimiento, durante al menos dos años, de un patrón BD en jóvenes estudiantes universitarios. El cuerpo de esta parte empírica lo constituyen tres estudios diferentes. En el primero se evaluó la actividad cerebral ligada a los procesos de atención visual y memoria de trabajo en los

jóvenes *binge drinkers* (BDs) persistentes por medio de la técnica de los potenciales evocados (PEs) (Artículo 3: *Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials*). Los otros dos se centraron en el estudio del funcionamiento cerebral asociado a los procesos de control inhibitorio. Uno de ellos se ocupó de los efectos del mantenimiento del patrón BD sobre los PEs asociados a esta función cognitiva (Artículo 4: *Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study*), mientras que en el último de los estudios se exploraron las consecuencias del cese del patrón BD en aquellos jóvenes que habían mantenido esta forma de consumo intensivo de alcohol (Artículo 5: *Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates*).

Por último, en la parte final de esta tesis, se realiza la discusión e integración de los resultados de los diferentes estudios realizados, para terminar con una exposición de sus principales limitaciones y las líneas de avance futuro que de ellos se derivan.

1.1. ARTÍCULO 1

López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F. (Aceptado para publicación). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*

El propósito de esta revisión era hacer un resumen crítico de los principales resultados de la investigación sobre los efectos del BD en el cerebro de los jóvenes y adolescentes. La motivación para realizar este trabajo provino esencialmente de la conjunción de dos factores: el primero, el creciente número de estudios que se han publicado a lo largo de la última década en torno a las consecuencias del BD sobre el cerebro adolescente y, en segundo término, la ausencia de revisiones críticas y exhaustivas sobre esta temática en lengua española. Para contextualizar los estudios en este campo, se realizó un breve repaso a la definición y epidemiología del BD así como a las posibles causas de la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos del alcohol. Seguidamente, tras una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Web of Knowledge, PubMed y PsycINFO para el periodo 2000-2013, se identificaron y revisaron 41 artículos que abordaban el estudio de las características neuroestructurales, neurofuncionales y cognitivas asociadas al mantenimiento de un patrón BD durante la adolescencia y juventud (entre los 12 y los 30 años). En general, los trabajos coinciden en señalar que el BD se asocia a 1) alteraciones a nivel cognitivo, especialmente de las funciones mnésicas y ejecutivas dependientes de las regiones temporomesial y prefrontal; 2) desequilibrios neuroestructurales, con déficits en la sustancia blanca en diversos tractos de asociación, proyección y comisurales, y en la sustancia gris cerebelar, así como retraso neuromadurativo (mayor espesor cortical) en regiones frontales y subcorticales y

3) anomalías neurofuncionales, con actividad compensatoria (hiperactivación) orientada a contrarrestar la menor actividad (hipoactivación) en otras regiones cerebrales con el fin de mantener un rendimiento conductual equivalente al de la población sin consumo intensivo de alcohol. Estos resultados, si bien aún necesitan ser contrastados, alertan sobre las importantes consecuencias que podría tener la persistencia del BD sobre un cerebro joven y todavía en maduración.



Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol
(binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión
[Neurocognitive anomalies associated with the binge drinking pattern
of alcohol consumption in adolescents and young people: A review]

Eduardo López-Caneda*; Nayara Mota**; Alberto Crego***; Teresa Velasquez***;
Montserrat Corral*; Socorro Rodríguez Holguín*; Fernando Cadaveira*

* *Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España*

** *Departamento de Fundamentos de Psicologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil*

*** *Neuropsychophysiology Lab, Centro de Investigação em Psicologia (CIPsi), Escola de Psicologia, Universidade do Minho, Braga, Portugal*

Enviar correspondencia a: Eduardo López Caneda, Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía, Facultade de Psicoloxía, Campus Universitario Sur, E-15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel.: +34 8818-13915; Fax: +34 981528071; correo-e: eduardo.lopez@usc.es

Resumen

El consumo intensivo de alcohol o *binge drinking* (BD) constituye la forma de consumo problemático más común durante la adolescencia y juventud. Al mismo tiempo, es éste un período marcado por profundos cambios, tanto en la estructura como en el funcionamiento cerebral, que pueden verse afectados por el consumo intensivo de alcohol. En los últimos años, se ha publicado un importante número de estudios que tratan de caracterizar los efectos del BD sobre el cerebro. Sin embargo, no existe hasta la fecha ninguna revisión crítica en lengua española de la investigación sobre las consecuencias neuroestructurales, neurofuncionales y cognitivas que pueden derivarse del mantenimiento de un patrón de consumo intensivo de alcohol durante la adolescencia y juventud. El propósito de esta revisión es hacer un resumen crítico de los principales resultados de la investigación sobre los efectos del BD en el cerebro. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Web of Knowledge, PubMed y PsycINFO para el periodo 2000-2013. En general, los trabajos coinciden en señalar que el BD se asocia a 1) menor rendimiento en tareas que evalúan procesos cognitivos como la atención, la memoria o las funciones ejecutivas, 2) alteraciones estructurales (en sustancia blanca y en sustancia gris) en distintas regiones cerebrales y 3) anomalías neurofuncionales (hiper- y/o hipoactivación neural) ligadas a distintos procesos cognitivos. Estos resultados, si bien aún necesitan ser contrastados, alertan sobre las importantes consecuencias que podría tener la persistencia del BD sobre un cerebro joven y todavía en maduración.

Palabras clave: alcohol, binge drinking, adolescencia neuropsicología, neuroimagen

Abstract

Binge drinking (BD) is the most common problematic drinking pattern during adolescence and youth. At the same time, it is a period marked by profound structural and functional brain changes, which may be affected by heavy alcohol consumption. In recent years, a considerable number of studies that attempt to characterize the effects of BD on the brain has been published. However, to date there is not any critical review in Spanish language on neurostructural, neurophysiological and cognitive consequences that may result from the maintenance of a BD pattern of alcohol consumption during adolescence and youth. The purpose of this review is to critically summarize the main research results on the effects of BD on the brain. To this end, a literature search in databases Web of Knowledge, PubMed and PsycINFO for the period 2000-2013 was performed. In general, studies agree that BD is associated with 1) lower performance on tasks assessing cognitive processes such as attention, memory and executive functions, 2) structural changes (in white matter and gray matter) in different brain regions and 3) neurophysiological abnormalities (hyper/hypoactivation) linked to different cognitive processes. These results, although still need to be contrasted, warn about important consequences that could result from the persistence of BD on a young and still maturing brain.

Keywords: alcohol, binge drinking, adolescence, neuropsychology, neuroimaging

En las últimas décadas, ha adquirido un creciente protagonismo social y sanitario un patrón de consumo caracterizado por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo, que lleva frecuentemente a la embriaguez, y se alterna con periodos de abstinencia entre los episodios de consumo intensivo (Courtney y Polich, 2009; Parada et al, 2011a).

La importancia que el *binge drinking* (BD) –como se conoce en la literatura anglosajona a este patrón de consumo- ha adquirido en los últimos años viene dada, fundamentalmente, por las significativas consecuencias sociosanitarias asociadas al mismo (accidentes de tráfico, agresiones, bajo rendimiento académico, alteraciones cardiovasculares, etc.) (Goslawski et al., 2013; Mota et al., 2010; Svensson y Landberg, 2013; Valencia-Martín, Galán y Rodríguez Artalejo, 2008), así como por la alta prevalencia que presenta entre los jóvenes y adolescentes en la mayoría de los países occidentales (Hibell *et al.*, 2009; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, OEDT, 2011; 2012; *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, SAMHSA, 2013). Sin embargo, a pesar del creciente número de estudios al respecto, el conocimiento sobre las consecuencias neurocognitivas de esta forma de consumo de alcohol es escaso y la concienciación social ante esta problemática es todavía reducida.

Si bien en el último año han aparecido algunas revisiones en inglés sobre esta temática (Jacobus y Tapert, 2013; Petit, Maurage, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2014), hasta la fecha no se ha realizado una revisión crítica en lengua española de los estudios sobre los efectos del BD en el cerebro de los jóvenes y adolescentes sin trastornos de abuso o dependencia del alcohol. El objetivo de la presente revisión es cubrir ese vacío y acercar los conocimientos adquiridos a lo largo de la última década, además de a los profesionales del campo de las adicciones, a los profesionales de la salud y la educación que trabajan con esta

población subclínica de consumidores intensivos de alcohol. Para contextualizar el marco de los estudios en este campo, en esta introducción se hace un breve repaso a la definición y epidemiología del BD y a las posibles causas de la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos del alcohol. A continuación, se presentará la revisión y discusión de los estudios que han explorado la posible presencia de anomalías, tanto a nivel cognitivo como neuroestructural y neurofuncional (lo que en este trabajo se engloba bajo el término de anomalías neurocognitivas), en los jóvenes y adolescentes binge drinkers (BDs).

Definición del consumo intensivo de alcohol o binge drinking

En los años 90, a partir de una investigación de la *Harvard School of Public Health College Alcohol Study* (Wechsler, Davenport, Dowdall, Moeykens y Castillo, 1994), se definió el BD como el consumo de cinco o más bebidas alcohólicas en varones y cuatro o más en mujeres, en una única ocasión, al menos una vez en las últimas dos semanas. Sin embargo, aunque actualmente la definición de Wechsler y cols. está bastante extendida, existe cierta controversia en torno a ella.

Principalmente, se ha planteado la necesidad de tener en cuenta la concentración de alcohol en sangre (CAS) para determinar de forma más precisa cuál es el umbral adecuado para establecer un patrón BD (Beirness, Foss y Vogel-Sprott, 2004; Lange et al., 2002; Naimi y Brewer, 2005). Por este motivo, el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) redefinió en 2004 el término BD como un consumo de alcohol que eleva la CAS a 0,08 g/dL. En adultos, esto equivale a 5/4 (hombres/mujeres) o más bebidas alcohólicas en aproximadamente 2 horas (NIAAA, 2004). Sin embargo, dado que los gramos de alcohol por unidad de bebida varían considerablemente de unos países a otros, es necesario adaptar el número de bebidas requeridas para alcanzar el umbral BD al país en el que se desarrolle el

estudio. Así, mientras en Estados Unidos una unidad de bebida estándar (UBE) equivale a 14 g de etanol, en buena parte de los países europeos (entre los que se encuentra España) una UBE equivale a 10 g. De este modo, en estos países una aproximación más adecuada a los criterios de la NIAAA sería el de 6 o más UBEs (60 g) para hombres y 5 o más (50 g) para mujeres en un intervalo aproximado de 2 horas, consumo que resulta, aproximadamente, en una CAS de 0,08 g/dL.

Otra variable de relevancia para definir de forma más completa y precisa el patrón BD es la frecuencia con la que se producen los episodios de consumo intensivo. Aunque no existe un criterio uniforme para caracterizar el patrón BD, lo más extendido y aceptado actualmente es considerar que los episodios de consumo intensivo deben producirse al menos una vez al mes o una vez cada dos semanas (Courtney y Polich, 2009; Parada et al., 2011a).

En definitiva, a la hora de estudiar el patrón BD se hace necesario tener en cuenta diversos aspectos como la cantidad, la rapidez o la frecuencia de consumo de alcohol. La combinación de estas variables, así como la adaptación de las mismas al país dónde se realice el estudio, dificulta sumamente el establecimiento de una definición operativa unánime del BD. En España, el Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) lo define como el consumo en la misma ocasión de 5 o más bebidas alcohólicas para los hombres y 4 o más en el caso de las mujeres, durante los últimos 30 días (OEDT, 2012). A nivel internacional, la que actualmente está más aceptada es el consumo de 5/4 o más unidades de bebida alcohólica, en un intervalo de aproximadamente dos horas, al menos una vez al mes.

Epidemiología

Tanto en Europa como en Norteamérica, la proporción de BD es mayor en los grupos de edad más jóvenes -entre 15 y 24 años- y en los estudiantes que en el resto de grupos de edad y

ocupación, siendo mayor entre los hombres que entre las mujeres (Eurobarometer, 2010; SAMHSA, 2013). España ocupa el quinto lugar entre los países europeos en número de BDs (34% de los jóvenes entre 15 y 24 años), cinco puntos por encima de la media de la Unión Europea (29%) (Eurobarometer, 2010). Según los últimos informes del OEDT, el grupo de edad que presenta mayor prevalencia de BD es el de 20 a 24 años, siendo mayor entre los hombres (35%) que entre las mujeres (20%) (OEDT, 2012). En los menores de edad, en torno al 35-40% de los estudiantes de 14 a 18 años reconocieron haber practicado el BD en el último mes (51% de los jóvenes de 17 años) (OEDT, 2013).

El cerebro adolescente: un cerebro en desarrollo, un cerebro vulnerable

La adolescencia es un período de profundos cambios, caracterizados por una amplia variedad de transformaciones a nivel emocional, cognitivo y conductual (Dahl, 2004; Spear, 2000). Buena parte de estos cambios están sujetos a los procesos madurativos que tienen lugar en el cerebro. Aunque la mayor parte del desarrollo cerebral tiene lugar antes de los cinco años (Dubois et al., 2008; Hermoye et al., 2006), la neuromaduración humana, lejos de finalizar en la infancia, se extiende a lo largo de la adolescencia y el inicio de la etapa adulta (Blakemore, 2012; Østby et al., 2009; Shaw et al., 2008).

A través primero de los estudios *post-mortem* (Huttenlocher, De Courten, Garey y Van der Loos, 1983; Yakovlev y Lecours, 1967) y más tarde de los estudios de imagen por resonancia magnética (IRM) (Giedd et al., 1996, 1999; Gogtay et al., 2004), se ha observado reiteradamente que el cerebro –particularmente las cortezas de asociación de orden superior, tales como el córtex prefrontal (CPF), el córtex parietal posterior o el córtex temporal inferior– experimenta fundamentalmente dos tipos de cambios a lo largo de la adolescencia.

El primero de ellos tiene que ver con la *reorganización sináptica*, esto es, la poda o eliminación de ciertas conexiones escasamente usadas y el fortalecimiento o potenciación de aquellas empleadas con frecuencia. Se cree que este proceso permite una mejora en la comunicación entre las redes neurales, haciendo a los circuitos sinápticos más eficientes (Casey, Galvan y Hare, 2005). Mientras que la poda sináptica en regiones sensoriales y motoras tiene lugar relativamente temprano durante el curso del desarrollo, otras regiones corticales de orden superior presentan un desarrollo más tardío (Fuster, 2002). Es el caso del CPF, cuyos cambios en la densidad sináptica (el número de sinapsis por unidad de volumen cerebral) parecen seguir un patrón de U invertida, con un incremento en la proliferación de sinapsis al comienzo de la adolescencia seguido de un decremento gradual de la densidad sináptica que se extiende hasta el comienzo de la edad adulta (Giedd et al., 2009; Gogtay et al., 2004).

Junto a los cambios que tienen lugar en la sustancia gris, el otro gran proceso neuromadurativo que tiene lugar durante la adolescencia y el inicio de la etapa adulta es la *mielinización*. La formación de las vainas de mielina que envuelven a los axones conlleva un incremento en la velocidad de conducción de los potenciales de acción y, consecuentemente, en la velocidad de transmisión de la información neural. Al igual que en los procesos de reorganización sináptica, las regiones que finalizan más tarde el proceso de mielinización son las áreas asociativas de orden superior (Fuster, 2001). Diversos estudios han mostrado que este proceso sigue un curso lineal, incrementándose a lo largo del desarrollo (Giedd, 2004), y que ciertas conexiones o tractos de sustancia blanca, como las fibras de asociación del CPF, presentan aumentos en el volumen de sustancia blanca incluso después de los 30 años (Lebel y Beaulieu, 2011).

Dada la estrecha relación entre desarrollo cognitivo y maduración cerebral, la reorganización sináptica y la mielinización modulan el desarrollo de los procesos cognitivos. Así, en numerosos estudios se ha observado como, a medida que el CPF y otras áreas de orden superior se desarrollan, funciones cognitivas como el control inhibitorio, la memoria de trabajo o la toma de decisiones experimentan mejoras significativas (Hooper, Luciana, Conklin y Yarger, 2004; Luna y Sweeney, 2004; Tamm, Menon y Reiss, 2002). La relativa inmadurez de estos procesos cognitivos en la adolescencia puede explicar, al menos en parte, la mayor propensión a involucrarse en conductas de riesgo tales como el consumo de sustancias en esta edad (Bava y Tapert, 2010; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Cadaveira, Corral y Doallo, 2014). En este contexto de desarrollo de la estructura y funcionamiento cerebral, el consumo de alcohol puede ejercer un poderoso impacto negativo sobre el proceso neuromadurativo y, en consecuencia, alterar el funcionamiento normal de procesos cognitivos que son esenciales para una correcta adaptación a la vida adulta.

Vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos del alcohol: evidencia desde los estudios animales

Dado que el consumo de alcohol durante la adolescencia puede perturbar el curso del desarrollo de ciertas regiones cerebrales, no es de extrañar que cantidades similares de alcohol puedan conllevar consecuencias diferentes en los adolescentes que en los adultos. En este sentido, en la última década diversos estudios con animales han mostrado que, efectivamente, el cerebro adolescente resulta ser particularmente sensible a los efectos perjudiciales del alcohol. Así, se ha observado que las ratas adolescentes expuestas a un patrón BD presentan mayor afectación estructural, especialmente en regiones como el CPF o el hipocampo, que ratas adultas expuestas a niveles equivalentes de alcohol (Crews, Braun, Hoplight, Switzer y

Knapp, 2000; Pascual, Pla, Miñarro y Guerri, 2014; White y Swartzwelder, 2004). Del mismo modo, las ratas adolescentes con un patrón BD presentan peor rendimiento que las adultas en tareas que implican aprendizaje y memoria (Markwiese, Acheson, Levin, Wilson y Swartzwelder, 1998; Risher et al., 2013; Sircar y Sircar, 2005), lo cual parece ser indicativo de una mayor afectación neurocognitiva en las ratas más jóvenes.

En resumen, 1) la adolescencia es un período marcado por profundos cambios en el cerebro necesarios para el funcionamiento apropiado de funciones cognitivas tales como la memoria de trabajo o el control inhibitorio (Casey, Giedd y Thomas, 2000; Luna y Sweeney, 2004); 2) el alcohol es la droga más comúnmente usada entre los jóvenes y adolescentes (Eurobarometer, 2010; Hibell et al., 2009); 3) el BD es la forma de consumo problemático más común a esas edades (Farke y Anderson, 2007; Krauss, Baumeister, Pabst y Orth, 2009); 4) este patrón de consumo intensivo resulta ser más dañino que el consumo regular de alcohol (Becker, 1998; Duka et al., 2004); y 5) el cerebro adolescente parece ser más vulnerable que el adulto a los efectos perjudiciales del alcohol (Cadaveira, 2009; Spear, 2013; White y Swartzwelder, 2005). Teniendo todo ello en cuenta, la persistencia del BD durante estos años de transición a la edad adulta reviste una particular preocupación desde el punto de vista social y sanitario y ha dado lugar a una línea de investigación sobre sus consecuencias neurocognitivas de gran desarrollo en los años recientes, que se revisa en este trabajo.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica de los estudios sobre las consecuencias neurocognitivas del BD en jóvenes y adolescentes. Para ello se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Web of Knowledge (WOK) –que incluye, entre otras, las bases MEDLINE y Current Contents Connect-, PubMed y PsycINFO. Se revisaron todos los artículos

seleccionados a partir de los siguientes términos de búsqueda: (“binge drinking” OR “heavy drinking” OR “heavy episodic drinking” OR “college drinking” OR “binge drinkers” OR “heavy drinkers” OR “college drinkers”) AND (“adolescents” OR “young adults” OR “college students” OR “university students”). La búsqueda estuvo confinada entre el 1 de Enero de 2000 y el 31 de Diciembre de 2013. Bajo estos términos, se obtuvieron 6761 artículos en la WOK, 2494 artículos en PubMed y 2080 artículos en PsycINFO. A partir de este número inicial de artículos, los criterios para ser incluidos en la presente revisión fueron: 1) estudios realizados en humanos, 2) que exploren los efectos del BD a nivel cerebral por medio de técnicas neuropsicológicas, psicofisiológicas o de neuroimagen, 3) que los sujetos objeto de estudio tengan una edad comprendida entre los 12 y los 30 años y 4) que los sujetos evaluados no presenten Trastorno por Consumo de Alcohol (TCA).

Resultados

A partir de los términos iniciales de búsqueda, así como de los filtros posteriores, se obtuvieron un total de 36 artículos, de los cuales 13 eran estudios neuropsicológicos, cinco de neuroimagen estructural, seis de neuroimagen funcional y 12 de corte psicofisiológico. Se revisaron también diversos estudios incluidos en las referencias bibliográficas de los principales artículos sobre BD, obteniéndose cuatro artículos más (dos neuropsicológicos, uno de neuroimagen funcional y uno psicofisiológico) que cumplieran los criterios de inclusión. De este modo, el número de artículos que constituyeron el cuerpo de esta revisión fueron un total de 40. Las características más importantes así como los principales resultados y conclusiones de estos estudios se resumen en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Insertar tablas 1, 2, 3, 4 aquí

Discusión

Consecuencias neuropsicológicas del consumo intensivo de alcohol

Atención

Tres de los 15 estudios neuropsicológicos analizados en la presente revisión (ver Tabla 1), correspondientes a tres grupos de investigación diferentes, evaluaron de forma directa los procesos de tipo atencional. Sus resultados coinciden en señalar diferencias de desempeño entre los grupos control y BD en los distintos tipos de atención estudiados. Respecto a la atención focalizada, los jóvenes BDs muestran menor rendimiento que sus pares control en tareas de *span* atencional auditivo y visual (orden directo de Dígitos y Localización Espacial de la *Wechsler Memory Scale-III*, WMS-III) (Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011).

El rendimiento de los BDs en tareas de atención sostenida también se diferencia del presentado por los jóvenes sin este patrón de consumo de alcohol. En el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), el grupo BD no alcanza el nivel de rendimiento de su grupo de comparación (abstemios) (Hartley, Elsabagha y File, 2004). Estos resultados también se han observado mediante la administración de una tarea de vigilancia (*Gordon Diagnostic System*), si bien en este caso las diferencias se limitan a las mujeres BD, sin que se aprecien diferencias en los varones (Townshend y Duka, 2005).

Memoria

Los estudios sobre la capacidad mnésica en los jóvenes BD suman un total de nueve publicaciones, provenientes de cuatro grupos de investigación. Por medio de diferentes tareas, en estos estudios se ha explorado la memoria declarativa episódica verbal y visual y la memoria prospectiva.

Con respecto a la memoria declarativa episódica verbal, se ha utilizado el recuerdo de historias, en dos estudios del mismo grupo, y el aprendizaje de lista de palabras, en siete estudios de cuatro grupos de investigación. Mediante el paradigma de recuerdo de historias (que implica fundamentalmente actividad hipocampal), los resultados muestran menor capacidad de retención del contenido de las historias –tanto inmediata como demorada- en los jóvenes BDs en comparación con los consumidores ocasionales (Parada et al., 2011b). Estas diferencias se mantienen a los dos años de seguimiento entre los participantes que persisten en el patrón de consumo BD, pero no entre quienes lo abandonan, lo que apoya la hipótesis de vulnerabilidad hipocampal a los efectos neurotóxicos del alcohol en adolescentes y constituye, a su vez, el primer índice de recuperación de una función cognitiva tras el abandono del patrón BD (Mota et al., 2013).

En el paradigma de aprendizaje de lista de palabras, sin embargo, las diferencias en las tareas empleadas en los diferentes trabajos parecen haber modulado los resultados. Así, los estudios que han empleado listas de palabras no relacionadas –el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) y una tarea de recuerdo demorado de palabras- no apuntaron diferencias en el recuerdo (Hartley et al., 2004; Mota et al., 2013; Parada et al., 2011b). Sin embargo, en tres de los cuatro estudios que usaron pruebas que implicaban palabras semánticamente relacionadas –el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) y el *California Verbal Learning Test* (CVLT)- se observó menor rendimiento en los jóvenes BDs que en sus pares control (García-Moreno, Expósito, Sanhueza y Angulo, 2008; García-

Moreno, Expósito, Sanhueza y Gil, 2009; Sneider, Cohen-Gilbert, Crowley, Paul y Silveri, 2013). En el trabajo de Sanhueza y colaboradores (2011), no obstante, no se encontraron diferencias entre los jóvenes BDs, los consumidores ocasionales y los abstemios en el recuerdo de palabras durante la ejecución del TAVEC.

La falta de consistencia entre estos estudios sobre memoria declarativa verbal podría estar relacionada, además de con las diferencias metodológicas, con la adopción, por parte de los jóvenes BDs, de estrategias alternativas de organización de la información, posibilitadas por tareas de aprendizaje de lista de palabras no relacionadas, con el objeto de compensar posibles limitaciones de almacenamiento y recuperación de la información verbal. Esta interpretación compensatoria es congruente con los resultados observados en los estudios neurofuncionales (López-Caneda et al., 2012; Schweinsburg, Schweinsburg, Nagel, Eyler y Tapert, 2011) (ver apartado siguiente).

Los siete trabajos disponibles en la literatura sobre la memoria episódica para material visual en los BDs, desarrollados por cuatro grupos de investigación, han empleado tareas de recuerdo libre y de pares asociados con estímulos tanto concretos como abstractos. Entre estos paradigmas, los únicos que apuntan menor desempeño entre los jóvenes BDs son la tarea de aprendizaje de pares asociados de figuras abstractas (*Paired Associates Learning*, de la batería *Cambridge Automated Neuropsychological Assessment Battery* [CANTAB]) (Scaife y Duka, 2009) y el recuerdo de objetos comunes dibujados (Hartley et al., 2004). Las demás tareas no han identificado diferencias de rendimiento entre los jóvenes BDs y su grupo de comparación (García-Moreno et al., 2009; Mota et al., 2013; Parada et al., 2011b; Sanhueza et al., 2011; Sneider et al., 2013). Esta inconsistencia puede responder, de nuevo, a las diferencias en cuanto a nivel de dificultad, contenido estimular y grado de asociación semántica de los

estímulos, y pone de manifiesto la necesidad de estudios de réplica para la contrastación de resultados.

Por último, un estudio ha informado de diferencias de rendimiento entre los grupos control y BD en una tarea que valoraba la memoria prospectiva (Heffernan, Clark, Bartholomew, Ling y Stephens, 2010). Pese a que no relatan más lapsus de memoria prospectiva que los jóvenes con bajo consumo de alcohol, los jóvenes BDs tienen más dificultades para recordar combinaciones localización-acción por medio del *Prospective Remembering Video Procedure*, una tarea que evalúa la memoria prospectiva diaria. Además, cuanto mayor es la cantidad de alcohol consumida semanalmente, menor es el rendimiento en la tarea, lo que sugiere que las alteraciones en la memoria prospectiva están relacionadas con el número de bebidas consumidas en los BDs (Heffernan et al., 2010).

Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas comprenden distintos procesos de manejo y organización de la información orientados a la consecución de un objetivo (Fuster, 2008). Esta habilidad neuropsicológica es la de mayor complejidad y la que ha despertado mayor interés entre los grupos de investigación. Trece de los 15 trabajos neuropsicológicos revisados analizaron el desempeño ejecutivo en los jóvenes con consumo intensivo de alcohol y todos ellos identificaron diferencias de rendimiento en alguna de las funciones estudiadas.

La memoria de trabajo verbal ha sido analizada en cinco trabajos diferentes por dos grupos españoles, a través de la tarea Dígitos y de Recitado de series. El grupo de García-Moreno y colaboradores encontró que los jóvenes BDs presentaban desempeño inferior a los controles en la puntuación total de Dígitos, una tarea que implica la repetición de las series numéricas en orden directo e inverso (García-Moreno et al., 2008; García-Moreno et al.,

2009; Sanhueza et al., 2011), así como en el Recitado de series, un test que requiere realizar operaciones mentales sencillas durante 30 segundos (García Moreno et al., 2008). El grupo de Cadaveira y colaboradores ha constatado menor amplitud de retención y manipulación de dígitos en orden inverso entre los varones BD (Parada et al., 2012), diferencias que desaparecen tras dos años de seguimiento independientemente de la trayectoria del patrón de consumo (Mota et al., 2013). Este patrón, caracterizado por diferencias ligadas al sexo y mejora del rendimiento incluso con el mantenimiento del patrón de consumo, parece ser indicativo de una posible demora madurativa en los procesos relacionados con la memoria de trabajo más que una afectación ligada a la neurotoxicidad del patrón de consumo.

En estos cinco estudios, sumados a otros cinco trabajos, también se ha valorado la memoria de trabajo visoespacial en los BDs. Al emplear el paradigma de los Cubos de Corsi se replican parcialmente los resultados observados en las pruebas de memoria de trabajo verbal. Así, mientras que los jóvenes BDs presentan menos aciertos que los controles (García-Moreno et al., 2008; García-Moreno et al., 2009) —excepto en el tercer trabajo del mismo grupo, que no ha encontrado diferencias (Sanhueza et al., 2011)—, estos sujetos con consumo intensivo de alcohol mantienen la misma amplitud de retención y manipulación de unidades de localización (García-Moreno et al., 2008; García-Moreno et al., 2009; Parada et al., 2012; Mota et al., 2013). Mediante el uso de la tarea *Spatial Working Memory* del CANTAB, dos trabajos apuntan a una mayor frecuencia de errores en las mujeres BD en comparación con las mujeres control (Scaife y Duka, 2009; Townshend y Duka, 2005), mientras un estudio no encuentra diferencias entre los grupos (Hartley et al., 2004).

Por último, entre los estudios que evalúan la memoria de trabajo, algunos han utilizado tareas de búsqueda auto-ordenada, como el *Self-Ordered Pointing Task* (SOPT), que requiere un alto grado de control cognitivo. En esta tarea, si bien los jóvenes BDs no presentaban

diferencias en la cantidad de respuestas correctas (Johnson et al., 2008; Xiao et al., 2009), sí cometían mayor número de errores perseverativos (Parada et al., 2012; Mota et al., 2013), lo que parece reflejar dificultades en la supervisión de las estrategias utilizadas para resolver la tarea de forma eficiente.

Las habilidades de formación de conceptos y de flexibilidad cognitiva han sido exploradas por cuatro grupos de investigación distintos mediante el *Intra-Extra Dimensional Set Shift* (IED, del CANTAB) y el *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST). En general, los jóvenes BDs no presentan dificultades en el aprendizaje de reglas en estas tareas y su habilidad de formación de concepto es similar a la de sus pares control (Hartley et al., 2004; Parada et al., 2012). Respecto a la flexibilidad cognitiva, esto es, la disposición o rigidez para el cambio en las estrategias cognitivas en respuesta a los cambios que se producen en las contingencias ambientales, los estudios indican desempeño similar entre los BDs y sus pares control (Mullan et al., 2011; Parada et al., 2012). Sin embargo, al considerar las diferencias sexuales, los trabajos apuntan hacia un efecto diferenciado del patrón BD en función del sexo. Así, mientras que los varones BDs se adaptan más fácilmente a cambios entre las dimensiones relevantes, ya que presentan menos errores en las etapas de cambio extradimensional (Hartley et al., 2004), las mujeres BDs presentan dificultades en la adquisición de nuevas reglas dentro de una misma dimensión, pues son más resistentes al cambio en el set de respuesta intradimensional (Scaife y Duka, 2009).

La capacidad de planificación ha sido estudiada por cuatro grupos de investigación a través de distintas tareas: *Stockings of Cambridge* (CANTAB), Torre de Hanoi, Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves. Los trabajos son concluyentes sobre el desempeño de los BDs, que se muestra similar al de los controles en todas estas tareas (García-Moreno et al., 2008; García-Moreno et al., 2009; Hartley et al., 2004; Mota et al., 2013; Parada et al., 2012; Sanhueza et

al., 2011). Sin embargo, algunas diferencias, como mayor tiempo de planificación (Hartley et al., 2004) y menor tiempo total en la ejecución de la tarea (Mullan et al., 2011), destacan la posibilidad de subprocesos cognitivos diferenciados entre los grupos de comparación (controles y consumidores moderados de alcohol) y el grupo BD, si bien el rendimiento en las tareas de planificación no llega a verse afectado en los BDs.

En cuanto a los procesos de control inhibitorio, cuatro estudios de dos grupos de investigación diferentes han valorado esta función cognitiva por medio del test de Stroop, una tarea que permite estudiar la capacidad de controlar la interferencia automática. En tres de ellos se ha observado que los jóvenes con un patrón BD presentan un rendimiento más bajo que los consumidores ligeros (García-Moreno et al. 2008; García-Moreno et al. 2009; Sanhueza et al., 2011). Paradójicamente, el cuarto estudio ha encontrado mayor control inhibitorio entre consumidores moderados que entre los controles. Los autores interpretaron estos resultados como el reflejo del mayor esfuerzo que les supone a los consumidores moderados, en comparación con los jóvenes abstemios, inhibir o evitar el consumo intensivo de alcohol, sugiriendo así que el control inhibitorio puede ser fortalecido con la práctica (Mullan, Allom y Pack, 2011).

En tareas de tiempo de reacción simple y de elección (*Reaction Time* y *Match to Sample Visual Search*, del CANTAB) se ha constatado que los BDs son más rápidos al elegir y ejecutar los movimientos de elección que los sujetos control, lo que ha sido interpretado como un índice de mayor impulsividad motora (Scaife y Duka, 2009; Townshend y Duka, 2005).

En cuanto a la toma de decisiones, analizada en cinco estudios de tres laboratorios diferentes y siempre a través del *Iowa Gambling Task* (IGT), se ha observado que los adolescentes con un patrón BD, de forma análoga a las personas con abuso o dependencia de

sustancias (Verdejo-García y Bechara, 2009), padecen cierta hipersensibilidad al refuerzo inmediato, ya que presentan preferencia por las recompensas positivas inmediatas, aún cuando esta elección resulta perjudicial a largo plazo (Johnson et al., 2008; Mullan et al., 2011; Xiao et al., 2009). Además, entre los BDs, aquellos que presentan un patrón más intenso de consumo de alcohol seleccionan menos opciones ventajosas que los consumidores ocasionales (Goudriaan, Grekin y Sher, 2007).

En conjunto, el BD parece afectar de modo diferencial a las funciones mnésicas y ejecutivas dependientes de las regiones témporo-mesial y prefrontal. Además, este patrón de consumo se asocia con anomalías en procesos específicos dentro de las distintas funciones cognitivas. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de administrar pruebas neuropsicológicas que permitan la diferenciación de los procesos cognitivos, así como la consideración de las diferencias sexuales, para la valoración en profundidad del desempeño en cada función cognitiva. Asimismo, estos hallazgos, aunque todavía preliminares, sugieren que la presencia de un patrón BD durante la adolescencia y la juventud está ligado, de forma general, a un rendimiento inferior en tareas que implican atención, aprendizaje, habilidades ejecutivas y toma de decisiones.

Anomalías de tipo estructural y funcional ligadas al patrón *binge drinking*

Impacto neuroestructural del BD

Hasta el momento, la mayoría de los estudios neuroestructurales han sido realizados en adolescentes y jóvenes con abuso o dependencia del alcohol (Welch, Carson y Lawrie, 2013), siendo todavía muy escasos los estudios en la población de adolescentes y jóvenes BDs. En la búsqueda realizada sólo se localizaron cinco estudios que hayan empleado neuroimagen

estructural para examinar los cambios en la estructura cerebral asociados al BD en jóvenes y adolescentes sin diagnóstico de TCA (ver Tabla 2). Dos de ellos han empleado la técnica de imagen por tensor de difusión (ITD), para evaluar la integridad de la sustancia blanca, y los otros tres la técnica de IRM, para valorar la densidad de la sustancia gris cortical.

Los resultados obtenidos mediante ITD, procedentes de un único grupo de investigación, han mostrado que los adolescentes con un patrón BD presentan menor anisotropía fraccional (índice de complejidad estructural de los axones mielinizados) en diversos fascículos, incluyendo tractos de asociación (p.ej, los fascículos longitudinales superior e inferior), tractos de proyección (p.ej., la corona radiada) y tractos comisurales (p.ej., el cuerpo calloso) (Jacobus et al., 2009, McQueeney et al., 2009).

En cuanto a los estudios con IRM, los resultados indican la presencia de alteraciones estructurales asociadas al patrón BD en el cerebelo, el córtex frontal y el estriado ventral. Con respecto al cerebelo, se ha observado menor densidad tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca de ambos hemisferios en los jóvenes BDs en comparación con consumidores ocasionales (Lisdahl, Thayer, Squeglia, McQueeney y Tapert, 2013). En el córtex frontal las alteraciones observadas fueron distintas en hombres que en mujeres (Squeglia, Sorg et al., 2012). Así, mientras que las mujeres BDs presentaban mayor grosor cortical (mayor volumen de sustancia gris) en regiones frontales que las mujeres control, en el caso de los hombres se observó un patrón inverso de resultados (menor grosor cortical en los BDs). Estas diferencias entre sexos, según los autores, pueden ser debidas a que los hombres BDs eran significativamente mayores que sus pares control, por lo que su maduración cerebral (su poda sináptica) estaba más avanzada y, por lo tanto, su espesor cortical tendía a ser menor. Sobre la base de los resultados observados en las mujeres BDs, los autores propusieron que el consumo intensivo de alcohol durante la adolescencia estaba asociado con un retraso en el

neurodesarrollo y, por lo tanto, con un mayor espesor cortical. En consonancia con estos resultados, un estudio reciente, procedente de otro grupo de investigación, ha observado mayor volumen de sustancia gris en el estriado ventral o núcleo accumbens (NAcc) en los jóvenes BDs que en los controles, lo que, según los autores, es indicativo de una relativa inmadurez neuroestructural en la población BD (Howell et al., 2013).

En definitiva, los escasos estudios de neuroimagen estructural disponibles sugieren que el patrón de consumo BD en la adolescencia se asocia con anomalías en la sustancia blanca (menor anisotropía fraccional) y en la sustancia gris (menor volumen cerebelar y mayor grosor cortical en regiones frontales). Aunque diversos trabajos con ITD han mostrado una correlación positiva entre integridad de las fibras de sustancia blanca y rendimiento neurocognitivo (Elofson, Gongvatana y Carey, 2013), se necesitan nuevos estudios para evaluar si las alteraciones en la sustancia blanca observadas en los jóvenes BDs podrían comprometer su funcionamiento cognitivo. En el caso de la sustancia gris, mientras que las alteraciones en el cerebelo parecen seguir el perfil apreciado en alcohólicos crónicos (Baker, Harding, Halliday, Krill y Harper, 1999; Harper, 2009), las afectaciones en el córtex frontal parecen específicas del patrón BD y son congruentes con un potencial retraso neuromadurativo en los jóvenes BDs.

Estudios de neuroimagen funcional

Junto a los estudios de neuroimagen estructural, en los últimos años han comenzado a estudiarse las consecuencias del BD por medio de la IRM funcional (IRMf). Estos trabajos, aunque todavía escasos, muestran que, aún en ausencia de diferencias en el nivel de ejecución de las tareas entre jóvenes BDs y jóvenes sin consumo intensivo de alcohol, el BD parece ejercer un impacto significativo sobre el funcionamiento cerebral en los jóvenes y

adolescentes (Tabla 3). A partir de los términos de búsqueda ya mencionados en el apartado de método, se identificaron siete estudios (cinco de ellos del grupo de Tapert y cols.) que analizaban los efectos del BD por medio de la neuroimagen funcional.

Los primeros trabajos realizados mostraron diferencias en la actividad cerebral durante la codificación de pares de palabras (Schweinsburg, McQueeny, Nagel, Eyler y Tapert, 2010; Schweinsburg et al, 2011). Concretamente, los BDs presentaban mayor activación en regiones fronto-parietales así como hipoactivación en regiones del córtex occipital y el córtex cingulado, entre otras. Según los autores, estos resultados eran indicativos del empleo, por parte de los BDs, de sistemas de memoria alternativos durante el aprendizaje verbal, así como del mayor “esfuerzo neural” realizado para resolver la tarea eficientemente. Esta hipótesis resulta congruente con los resultados neuropsicológicos derivados de los test de aprendizaje verbal comentados en la sección anterior, los cuales sugerían la adopción por parte de los jóvenes BDs de estrategias alternativas de organización de la información verbal para compensar posibles limitaciones en el almacenamiento/recuperación de dicha información (Mota et al., 2013; Parada et al., 2011b).

En la misma línea, los resultados de otros dos estudios que evaluaron la memoria de trabajo visual en jóvenes y adolescentes sugieren que el BD conduce a cambios compensatorios en el funcionamiento cerebral –incremento de la actividad neural en regiones del córtex prefrontal, el cortex temporal, el hipocampo y el área motora suplementaria-, que permiten un rendimiento conductual equivalente al de los sujetos control (Campanella et al., 2013; Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert, 2011).

Tan sólo en uno de los estudios realizados hasta ahora se han observado diferencias a nivel conductual entre adolescentes con y sin un patrón BD (Xiao et al., 2013). En este trabajo, los adolescentes BDs presentaban una toma de decisiones menos eficiente, medida a

través del IGT, que sujetos de la misma edad que no consumían alcohol. El hecho de que sólo se hayan encontrado diferencias conductuales en este estudio puede deberse a la mayor complejidad de esta tarea en comparación con las usadas en los restantes trabajos de neuroimagen, en muchos de los cuales es común llegar a un “efecto techo”. Ello abre las puertas al empleo de tareas que entrañen una mayor complejidad cognitiva con el objeto de determinar la emergencia de alteraciones a nivel conductual en jóvenes BDs.

Finalmente, aunque el debate sobre si las anomalías en el funcionamiento cerebral observadas en los adolescentes BDs son resultado del consumo intensivo de alcohol o un factor de vulnerabilidad previo al comienzo del BD todavía persiste, recientes estudios de neuroimagen han aportado nueva luz a esta cuestión. Así, los únicos dos estudios longitudinales que abordan directamente este punto, autoría del grupo de Tapert y cols., apuntan en ambas direcciones: 1) a una actividad neural diferencial *previa* al inicio del consumo de alcohol (con menor actividad en regiones fronto-parietales en adolescentes BDs), lo cual podría constituir un factor de riesgo para el posterior consumo abusivo de sustancias; y 2) a diferencias en el funcionamiento cerebral que emergen como *consecuencia* del patrón BD (con mayor actividad en regiones fronto-parietales en los BDs) (Squeglia, Pulido et al., 2012; Wetherill, Squeglia, Yang y Tapert, 2013).

Estudios psicofisiológicos

Se identificaron un total de 12 estudios psicofisiológicos, de cinco grupos de investigación diferentes (Tabla 4). En consonancia con los resultados derivados de los estudios de neuroimagen, los estudios psicofisiológicos mediante electroencefalografía (EEG) también han constatado la presencia de anomalías en el funcionamiento cerebral en jóvenes y adolescentes BDs. El único estudio que hasta la fecha ha estudiado la actividad cerebral basal

en jóvenes con un patrón BD sin TCA observó que los BDs “intensivos” (más de 10 bebidas en un intervalo de dos horas en más de una ocasión en los últimos seis meses) presentaban mayor potencia en el espectro de las bandas de frecuencia delta (0-4 Hz) y beta rápido (20-35 Hz) del EEG en comparación con los bebedores ligeros y los BDs “moderados”, lo que podría constituir, según los autores, un biomarcador de riesgo para el alcoholismo (Courtney y Polich, 2010).

Mediante la técnica de los potenciales relacionados con eventos o potenciales evocados (PEs), se ha apreciado que la actividad eléctrica cerebral asociada con diferentes funciones cognitivas está afectada en adolescentes y jóvenes con un patrón BD. Así, se ha visto que componentes de los PEs asociados a procesos perceptivos (P1/N1), atencionales (N2/P3), de memoria de trabajo (P3) o de control inhibitorio (P3-NoGo) presentan valores de amplitud y/o latencia anómalos en los jóvenes BDs en comparación con los controles (Crego et al., 2009, 2010; 2012; Ehlers et al., 2007; López-Caneda et al., 2012, 2013b; Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella, 2009; Maurage et al., 2012; Petit et al., 2012; Petit, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2013; Smith y Mattick, 2013; Watson, Sweeney y Louis, en prensa). No existe, sin embargo, unanimidad en torno a los resultados derivados de estos estudios. Así, mientras algunos informan de mayores latencias y/o menores amplitudes en los jóvenes BDs en comparación con los controles (Ehlers et al., 2007; Maurage et al., 2009; 2012), otros han observado un patrón diferente de resultados, con mayores amplitudes en algunos componentes y sin diferencias en los valores de latencia (Crego et al., 2009, 2012; López-Caneda et al., 2012, 2013b; Watson et al., en prensa).

Aunque las múltiples diferencias entre los estudios (distintos paradigmas experimentales, diferente composición y tamaño de la muestra de BDs, etc.) dificultan su análisis conjunto, dos hipótesis diferentes, aunque no excluyentes entre sí, han emergido a

partir de estos resultados. Por un lado, la hipótesis que sugiere que el BD y el alcoholismo son dos etapas del mismo fenómeno que conducen a déficits psicofisiológicos paralelos antes que a alteraciones independientes (Maurage et al., 2012); esto es, a un aumento en la latencia y a una reducción en la amplitud de los componentes de los PEs (véase Porjesz y Begleiter, 2003; Campanella et al., 2009 para una revisión de los efectos del alcoholismo sobre los PEs). Por otro, la hipótesis que plantea el BD como un fenómeno diferenciado del alcoholismo, con manifestaciones psicofisiológicas diferentes entre ambas formas de consumo de alcohol (Crego et al., 2012; López-Caneda et al., 2012); esto es, una reducción (déficit) en los valores de amplitud en los alcohólicos crónicos y un aumento (neurocompensación) en dichos valores en los sujetos con un patrón BD.

Ambas hipótesis podrían coexistir si consideramos que unas características de consumo más similares a las de los pacientes con abuso o dependencia del alcohol pueden conducir a las anomalías electrofisiológicas propias de estos pacientes (mayor latencia y menor amplitud de los PEs), mientras que un patrón más acorde con los criterios de cantidad, frecuencia e intensidad de consumo de alcohol que se han tomado como referencia para definir el BD (NIAAA, 2004; Wechsler, Lee, Juo y Lee, 2000) podría derivar en un mecanismo neurocompensatorio (aumentada amplitud de los PEs).

En este sentido, en los estudios que han observado patrones electrofisiológicos similares entre BDs y alcohólicos, los sujetos considerados BDs presentaban en realidad niveles de consumo similares o incluso superiores a los sujetos con diagnóstico de TCA de otros estudios con PEs –p.ej, 140 y 168 unidades de bebidas estándar (UBEs) al mes en los participantes definidos como BDs en los estudios de Maurage et al., 2009 y 2012, respectivamente, frente a 95 y 50 UBEs en sujetos diagnosticados con TCA evaluados por Fein y Andrew (2011) y Cuzen y cols. (2013), respectivamente. Así pues, es posible que el

perfil electrofisiológico de estos jóvenes considerados BDs fuese relativamente equivalente al de los sujetos con abuso de alcohol a causa de las elevadas cantidades de alcohol consumido, muy superiores a las registradas en otros estudios (tanto electrofisiológicos como de neuroimagen) con jóvenes BDs (Crego et al., 2012; Schweinsburg et al., 2011; Wetherill et al., 2013; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral, Doallo y Cadaveira, 2014). En estos últimos parece existir, a su vez, un paralelismo entre los resultados, encontrándose mediante ambas técnicas (IRMf y PEs) un incremento en la actividad neural en los BDs que permitiría inicialmente compensar el posible déficit subyacente.

Conjuntamente, estos resultados parecen apuntar hacia anomalías neurales –cuantificables mediante las técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen– en los jóvenes y adolescentes BDs, que podrían ser compensadas por medio del reclutamiento de recursos neurales adicionales. Es posible sin embargo que, si este patrón de consumo intensivo se mantiene y/o se intensifica, el cerebro pueda no ser capaz de compensar el déficit subyacente y, consecuentemente, derive en un reducido funcionamiento neural. Será necesario llevar a cabo nuevos y más prolongados estudios de tipo longitudinal para comprobar estas hipótesis.

Conclusiones

El consumo intensivo de alcohol o BD constituye la forma de consumo problemático más común durante la adolescencia y juventud. Su alta prevalencia, junto con la evidencia derivada de los estudios con animales –que han mostrado la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos del alcohol–, ha alentado el interés en torno a las consecuencias neurocognitivas ligadas al BD en los jóvenes y adolescentes, lo que ha dado lugar a un creciente número de estudios publicados en la última década y, más concretamente, en el último lustro. Estas investigaciones asocian el consumo intensivo de alcohol en jóvenes

con 1) alteraciones a nivel cognitivo, especialmente de las funciones mnésicas y ejecutivas dependientes de las regiones temporo-mesial y prefrontal; 2) desequilibrios neuroestructurales, con déficits en la sustancia blanca (en múltiples tractos de asociación, de proyección y comisurales) y en la sustancia gris cerebelar, así como retraso neuromadurativo (mayor espesor cortical) en regiones frontales y subcorticales y 3) anomalías neurofuncionales, con actividad compensatoria (hiperactivación) orientada probablemente a contrarrestar la menor actividad (hipoactivación) en otras regiones cerebrales con el fin de mantener un rendimiento conductual equivalente al de los sujetos sin consumo intensivo de alcohol.

Aunque todavía carecemos de estudios a largo plazo que hayan analizado si estas anomalías reversion tras el abandono de este patrón o se mantienen a lo largo del tiempo, de confirmarse los resultados expuestos en esta revisión, se hace necesaria una nueva y más detenida atención a esta problemática en los ámbitos educativos y de salud pública. La sensibilización respecto de los problemas derivados de esta forma de consumo de alcohol, junto con métodos de mejora/potenciación de aquellas habilidades cognitivas especialmente sensibles a los efectos del alcohol, podría traducirse en una reducción tanto de la prevalencia del patrón BD como del tiempo de mantenimiento de estos hábitos de consumo (véase, p.ej., los estudios de Houben, Wiers y Jansen, 2011; Houben, Nederkoorn, Wiers y Jansen, 2011; y de Bowley et al., 2013, relativos a los efectos del entrenamiento en el control inhibitorio y la memoria de trabajo sobre el consumo de alcohol). Todos estos resultados, sin embargo, son todavía incipientes y necesitan ser contrastados, preferentemente mediante estudios de seguimiento que comiencen a una edad temprana, previa al inicio del consumo de alcohol, de forma que permitan discernir con mayor claridad entre los factores de vulnerabilidad que

pueden derivar en un consumo intensivo de alcohol y las consecuencias que puede acarrear este patrón de consumo.

Reconocimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Plan Nacional de Formación de Profesorado Universitario (FPU) (referencia AP2008-03433) del Ministerio de Educación, por el programa nacional de bolsas posdoctorales de la *Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)* de Portugal (referencia SFRH/BPD/91440/2012), por la *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro* (referencia 111.030/2013), por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan Nacional de I+D (PSI2011-22575) y por el Ministerio de Sanidad y Política Social, Plan Nacional sobre Drogas (exp 2010/134).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Baker, K. G., Harding, A. J., Halliday, G. M., Kril, J. J. y Harper, C. G. (1999). Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience*, 91, 429-438. doi:10.1016/S0306-4522(98)90664-9.
- Bava, S. y Tapert, S. F. (2010). Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychology review*, 20, 398-413. doi:10.1007/s11065-010-9146-6.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., y Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Becker H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World*, 22, 25-33.
- Beirness, D. J., Foss, R. D. y Vogel-Sprott, M. (2004). Drinking on campus: self-reports and breath tests. *Journal of Studies on Alcohol*, 65, 600-604.
- Blakemore, S. J. (2012). Imaging brain development: the adolescent brain. *Neuroimage*, 61, 397-406. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.080.
- Bowley, C., Faricy, C., Hegarty, B., Johnstone, S., Smith, J., Kelly, P., y Rushby, J. (2013). The effects of inhibitory control training on alcohol consumption, implicit alcohol-related cognitions and brain electrical activity. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 342-348. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.04.011
- Cadaveira, F. (2009). Alcohol y cerebro adolescente. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 21, 9-14.
- Campanella, S., Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P. y Noel, X. (2009). Chronic alcoholism: insights from neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 39, 191-207. doi:10.1016/j.neucli.2009.08.002.

- Campanella, S., Peigneux, P., Petit, G., Lallemand, F., Saeremans, M., Noël, X., ... De Witte, P. (2013). Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: A preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 8, e62260. doi:10.1371/journal.pone.0062260.
- Casey, B. J., Galvan, A. y Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 239-44. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.012
- Casey, B. J., Giedd, J. N. y Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54, 241-257. doi:10.1016/S0301-0511(00)00058-2.
- Courtney, K. E. y Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *International journal of environmental research and public health*, 7, 2325-2336. doi: 10.3390/ijerph7052325
- Courtney, K. E. y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135, 142-156. doi: 10.1037/a0014414.
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F. y Rodríguez Holguín, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46, 415-425. doi:10.1016/j.alcohol.2011.10.002.
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M. y Cadaveira, F. (2009). Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1-10. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x.
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M. y Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109, 45-56. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020.

- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C. y Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 1712-1723. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x
- Cuzen, N. L., Andrew, C., Thomas, K. G., Stein, D. J., y Fein, G. (2013). Absence of P300 reduction in South African treatment-Naïve adolescents with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37, 40-48.. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01837.x.
- Dahl, R.E. (2004). Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. Keynote address. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 1-22. doi: 10.1196/annals.1308.001
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Perrin, M., Mangin, J. F., Cointepas, Y., Duchesnay, E., ... Hertz-Pannier, L. (2008). Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*, 29, 14-27. doi:10.1002/hbm.20363.
- Duka, T., Gentry, J., Malcolm, R., Ripley, T.L., Borlikova, G., Stephens, D.N., ... y Crews, F.T. (2004). Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 233-46. doi:10.1097/01.ALC.0000113780.41701.81.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P. y Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 153-163. doi:10.1016/j.ntt.2006.11.013.
- Elofson, J., Gongvatana, W., y Carey, K. B. (2013). Alcohol Use and Cerebral White Matter Compromise in Adolescence. *Addictive behaviors*, 38, 2295-305. doi:10.1016/j.addbeh.2013.03.001.
- Eurobarometer (2010). *EU citizens' attitudes towards alcohol. Special Eurobarometer 331 / Wave 72.3*. Brussels: TNS Opinion & Social at the request of Directorate General

Health and Consumers and coordinated by the Directorate-General for Communication of European Commission.

Farke, W., y Anderson, P. (2007) Binge Drinking in Europe. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 19, 333-339.

Fein, G., y Andrew, C. (2011). Event-related potentials during visual target detection in treatment-naïve active alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1171-1179. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01450.x.

Fuster, JM. (2001) The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30, 319-33. doi:10.1016/S0896-6273(01)00285-9.

Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373-385. doi: 10.1023/A:1024190429920.

Fuster, J. M. (2008). *The prefrontal cortex*. London: Academic Press.

García-Moreno, L. M., Expósito J., Sanhueza, C. y Angulo, M. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 20, 271-279.

García-Moreno, L. M., Expósito, J., Sanhueza, C. y Gil, S. (2009). Rendimiento cognitivo y consumo de alcohol durante los fines de semana en mujeres adolescentes. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 9, 75-91.

Giedd, J.N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77-85. doi:10.1196/annals.1308.009.

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863. doi:10.1038/13158.

Giedd, J. N., Lalonde, F. M., Celano, M. J., White, S. L., Wallace, G. L., Lee, N. R., y Lenroot, R. K. (2009). Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically

- developing children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 465-470. doi:10.1097/CHI.0b013e31819f2715.
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ... Rapoport, J. L. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cerebral Cortex*, 6, 551-560. doi:10.1093/cercor/6.4.551.
- Gill, J. S. (2002). Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol*, 37, 109-120. doi:10.1093/alcalc/37.2.109.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8174-8179. doi:10.1073/pnas.0402680101.
- Goslawski, M., Piano, M. R., Bian, J. T., Church, E., Szczurek, M. y Phillips, S. A. (2013). Binge drinking impairs vascular function in young adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 201-207. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.049.
- Goudriaan, A. E., Grekin, E. R. y Sher, K. J. (2007). Decision making and binge drinking: A longitudinal study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 928-938. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00378.x.
- Guerri, C., y Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15-26. doi:10.1016/j.alcohol.2009.10.003.
- Ham, L. S. y Hope, D. A. (2003). College students and problematic drinking: a review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 23, 719-759. doi:10.1016/S0272-7358(03)00071-0
- Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 136-40. doi:10.1093/alcalc/agn102.

- Hartley, D. E., Elsabagha, S. y File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 611–619. doi:10.1016/j.pbb.2004.04.027.
- Heffernan, T., Clark, R., Bartholomew, J., Ling, J. y Stephens, S. (2010). Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug and alcohol dependence*, 109, 73-78. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.12.013.
- Hermoye, L., Saint-Martin, C., Cosnard, G., Lee, S. K., Kim, J., Nassogne, M. C., ... Mori, S. (2006). Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *Neuroimage*, 29, 493-504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.017.
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A. y Kraus, L. (2009). *The ESPAD report 2007. Alcohol and other drug use among students in 35 european countries*. Stockholm: The Swedish council for information on alcohol and other drugs (CAN) and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).
- Houben, K., Wiers, R. W., y Jansen, A. (2011). Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. *Psychological Science*, 22, 968-975. doi: 10.1177/0956797611412392.
- Houben, K., Nederkoorn, C., Wiers, R. W., y Jansen, A. (2011). Resisting temptation: decreasing alcohol-related affect and drinking behavior by training response inhibition. *Drug and Alcohol Dependence*, 116, 132-136. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.12.011
- Hooper, C. J., Luciana, M., Conklin, H. M., y Yarger, R. S. (2004). Adolescents' performance on the Iowa Gambling Task: implications for the development of decision making and ventromedial prefrontal cortex. *Developmental psychology*, 40, 1148-1158. doi:10.1037/0012-1649.40.6.1148.

- Howell, N. A., Worbe, Y., Lange, I., Tait, R., Irvine, M., Banca, P., ... Voon, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PloS one*, 8, e74164. doi:10.1371/journal.pone.0074164.
- Huttenlocher, P. R., De Courten, C., Garey, L. J. y Van Der Loos, H. (1983). Synaptic development in human cerebral cortex. *International Journal of Neurology*, 16–17, 144–154.
- Jacobus, J., McQueeney, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T. y Tapert, S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31, 349-355. doi:10.1016/j.ntt.2009.07.006.
- Jacobus, J. y Tapert, S. F. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual review of clinical psychology*, 9, 703-721. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185610.
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., ... Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46, 714-726. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012.
- Kraus, L., Baumeister, S. E., Pabst, A., y Orth, B. (2009). Association of average daily alcohol consumption, binge drinking and alcohol-related social problems: results from the German epidemiological surveys of substance abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 314-320. doi:10.1093/alcalc/agn110.
- Lange, J. E., Clapp, J. D., Turrissi, R., Reavy, R., Jaccard, J., Johnson, M. B., ... Larimer, M. (2002). College binge drinking: what is it? Who does it? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26, 723-730. doi: 10.1111/j.1530-0277.2002.tb02597.x
- Lebel, C. y Beaulieu, C. (2011) Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 31, 10937-47. doi:10.1111/j.1530-0277.2002.tb02597.x.

- Lisdahl, K. M., Thayer, R., Squeglia, L. M., McQueeny, T. M. y Tapert, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 211, 17–23. doi:10.1016/j.psychresns.2012.07.009.
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., ... Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107, 1796–1808. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x.
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A.F. y Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism* 48, 464-471. doi:10.1093/alcalc/agt046.
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., y Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism* 49, 173-181. doi:10.1093/alcalc/agt168.
- López-Caneda E, Rodríguez Holguín S, Corral M, Doallo S, Cadaveira F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.009
- Luna, B. y Sweeney, J.A. (2004). The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 296-309. doi:10.1196/annals.1308.035.
- Markwiese, B. J., Acheson, S. K., Levin, E. D., Wilson, W. A. y Swartzwelder, H. S. (1998). Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 416-421. doi:10.1111/j.1530-0277.1998.tb03668.x.
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P. y Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and

- consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123, 892-901. doi:10.1016/j.clinph.2011.09.018.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F. y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, 111-118.
- McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R. y Tapert, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1278-1285. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x.
- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corra,l M., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Crego, A.,... Cadaveira, F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gaceta Sanitaria*, 24, 372-377. doi:10.1016/j.gaceta.2010.02.013.
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., ... Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 108-114. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024.
- Mullan, B., Wong, C., Allom, V., y Pack, S. L. (2011). The role of executive function in bridging the intention-behaviour gap for binge-drinking in university students. *Addictive behaviors*, 36, 1023-1026.
- Naimi, T. S. y Brewer, R. D. (2005). "Binge" drinking and blood alcohol concentration. *Journal of Studies on Alcohol*, 66, 438-440.
- National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). NIAAA council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*, 3, p. 3. Recuperado de http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) (2011). *Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Informe 2011*. Secretaría General de Política Social y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad, Centro de Publicaciones.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) (2012). *Informe Nacional 2012 (datos del 2011) al OEDT por el Punto Focal Nacional Reitox (ESPAÑA). Evolución, Tendencias y Cuestiones Particulares*. Secretaría General de Política Social y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad, Centro de Publicaciones.

Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) (2013). *Encuesta estatal sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES)*. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad. http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/PresentESTUDES2012_2013.pdf

Østby, Y., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., y Walhovd, K. B. (2009). Heterogeneity in subcortical brain development: a structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *The Journal of Neuroscience*, 29, 11772-11782. doi:10.1523/JNEUROSCI.1242-09.2009

Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011a). Definition of adolescent binge drinking. *Adicciones*, 23, 53-63. doi:10.1016/j.alcohol.2011.10.002

Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011b). Binge Drinking and Declarative Memory in University Students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1475-1484. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x.

- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. R. y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37, 167–172. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024.
- Pascual, M., Pla, A., Miñarro, J., y Guerri, C. (2014). Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking. *Alcohol and Alcoholism*. Avance de publicación on-line. doi:10.1093/alcalc/agt164
- Petit, G., Kornreich, C., Maurage, P., Noel, X., Letesson, C., Verbanck, P. y Campanella, S. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123, 925-36. doi:10.1016/j.clinph.2011.10.042.
- Petit, G., Kornreich, C., Verbanck, P. y Campanella, S. (2013). Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: A preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry Research* 209, 494-503. doi:10.1016/j.psychres.2013.04.005.
- Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P., y Campanella, S. (2014). Binge Drinking in Adolescents: A Review of Neurophysiological and Neuroimaging Research. *Alcohol and Alcoholism* 49, 193-197.
- Porjesz, B., y Begleiter, H. (2003). Alcoholism and human electrophysiology. *Alcohol Research and Health*, 27, 153-160.
- Risher, M-L., Fleming, R. L., Boutros, N., Semenova, S., Wilson, W. A., Levin, E. D. ... Acheson, S. K. (2013). Long-term effects of chronic intermittent ethanol exposure in adolescent and adult rats: radial-arm maze performance and operant food reinforced responding. *PLoS ONE* 8, e62940. doi:10.1371/journal.pone.0062940.
- Sanhueza, C., García-Moreno, L. M. y Expósito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23, 209-214.

- Scaife, J. C. y Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93, 354-62. doi:10.1016/j.pbb.2009.05.015.
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T. y Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44, 111-117. doi:10.1016/j.alcohol.2009.09.032.
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyler, L. T. y Tapert, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction*, 106, 564-573. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x.
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28, 3586-3594. doi:10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008.
- Sircar, R. y Sircar, D. (2005). Adolescent rats exposed to repeated ethanol treatment show lingering behavioral impairments. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1402-1410. doi:10.1097/01.alc.0000175012.77756.d9.
- Smith, J. L. y Mattick, R. P. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 398-404. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.020.
- Sneider, J. T., Cohen-Gilbert, J. E., Crowley, D. J., Paul, M. D. y Silveri, M. M. (2013). Differential effects of binge drinking on learning and memory in emerging adults. *Journal of Addiction Research and Therapy*, 7. doi:10.4172/2155-6105.S7-006.
- Spear, L. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 24, 417-463. doi:10.1016/S0149-7634(00)00014-2.
- Spear, L. (2013). The teenage brain. Adolescents and alcohol. *Current Directions in Psychological Science*, 22, 152-7. doi:10.1177/0963721412472192.

- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., y Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1831-1841. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x.
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G., y Tapert, S. F. (2012b). Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 73, 749-760.
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C. y Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220, 529-539. doi:10.1007/s00213-011-2500-4.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2013). *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Svensson, J. y Landberg, J. (2013). Is youth violence temporally related to alcohol? A time-series analysis of binge drinking, youth violence and total alcohol consumption in Sweden. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 598-604. doi:10.1093/alcalc/agt035.
- Tamm, L., Menon, V. y Reiss, A. L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1231-1238. doi:10.1097/00004583-200210000-00013.
- Townshend, J. M. y Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 317-325. doi:10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5.
- Valencia-Martín, J.L., Galan, I. y Rodríguez-Artalejo, F. (2008). The joint association of average volume of alcohol and binge drinking with hazardous driving behaviour and traffic crashes. *Addiction*, 103, 749-757. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02165.x.

- Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56, 48-62. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.035.
- Watson, TD., Sweeney, J.F. y Louis, H. (en prensa). Neurocognitive, psychological and behavioral correlates of binge drinking and use of alcohol with caffeinated beverages in college-aged adults. *Am J Drug Alcohol Abuse*. Avance de publicación on-line. doi:10.3109/00952990.2013.843005.
- Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M. y Lee, H. (2000). College binge drinking in the 1990s: A continuing problem results of the Harvard School of Public Health 1999 College Alcohol Study. *Journal of American College Health*, 48, 199-210. doi:10.1080/07448480009599305.
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B. y Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1672-1677. doi:10.1001/jama.1994.03520210056032.
- Welch, K. A., Carson, A. y Lawrie, S. M. (2013). Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: Systematic review of imaging studies. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 433-444. doi:10.1093/alcalc/agt037.
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., and Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230, 663-671. Avance de publicación on-line. doi:10.1007/s00213-013-3198-2.
- White, A. M., y Swartzwelder, H. S. (2004). Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 206-220. doi:10.1196/annals.1308.026.
- White, A. M. y Swartzwelder, H. S. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Developments in Alcoholism*, 17, 161-176. doi: 10.1007/0-306-48626-1_8.

- Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., ... Anderson, J. C. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27, 443-454. doi:10.1037/a0027892.
- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L. J., Stacy, W. A., Palmer, P., Wei, Y., ... Johnson, C. A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 547-557. doi:10.1017/S1355617709090808.
- Yakovlev, P. A. y Lecours, I. R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. En A. Minkowski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp. 3-70). Oxford: Blackwell.



Tabla 1. Estudios sobre el perfil neuropsicológico asociado al binge drinking en jóvenes y adolescentes.

Estudio	Grupos	Edad	Criterio BD	Objetivos	Tarea	Principales Resultados	Conclusiones
Hartley et al., 2004	· 13 Cs (6♂, 7♀) · 14 BDs (9♂, 5♀)	Rango edad: 18-23 Cs: ♂ 20,3 ± 0,6 ♀ 21,4 ± 0,4 BDs: ♂ 21,8 ± 0,3 ♀ 21,0 ± 0,8	> 10 bbs en la misma ocasión ≥ 24 puntos en el AUQ.	Estudiar el desempeño cognitivo en jóvenes BDs (así como su nivel de depresión y ansiedad).	PASAT, Test de memoria a largo plazo verbal y visoespacial y CANTAB (Pattern Recognition Memory, Spatial Recognition Memory, Spatial Working Memory, SoC, IED)	BDs ↓ rendimiento en: atención sostenida, memoria visoespacial demorada y planificación (mayor tiempo de planificación inicial). BDs ♂ ↑ tiempo de reacción en memoria de trabajo visoespacial (Spatial Recognition Memory) que Cs ♂. BDs ♀ ↓ tiempo de reacción en memoria de trabajo visoespacial (Spatial Recognition Memory) que Cs ♀. BDs ♂ ↓ número de errores en etapa de cambio extradimensional en flexibilidad cognitiva (IED; CANTAB) que Cs ♂. No diferencias en el test de memoria a largo plazo verbal ni en Pattern Recognition Memory.	El BD durante la juventud puede conducir a un menor rendimiento en tareas que implican atención sostenida y memoria episódica visoespacial. Igualmente, ejerce ciertos desajustes en la planificación (tiempo inicial), sin lograr afectar su precisión. Además, el BD interfiere en los procesos de memoria de trabajo visoespacial y de flexibilidad cognitiva de forma diferenciada entre los sexos.
Townshend y Duka, 2005	· 34 Cs (13♂, 21♀) · 38 BDs (23♂, 15♀)	Rango edad: 18-30 Cs: 20,9 ± 2,5 BDs: 20,9 ± 2,6	≥ 24 puntos en el AUQ.	Observar la relación entre patrones de consumo de alcohol, desempeño cognitivo, humor, expectativas sobre el alcohol y características de personalidad.	CANTAB (Matching to Sample Visual Search, Spatial Working Memory), GDS (Tarea de vigilancia)	BDs ↓ tiempo de elección y movimiento en tarea de búsqueda visual. BDs ♀ ↓ rendimiento en tareas de memoria de trabajo espacial y de vigilancia que Cs ♀.	Los BDs (especialmente las mujeres) presentan peor rendimiento en tareas que evalúan la memoria de trabajo visoespacial y la atención sostenida. La combinación de factores relacionados con el BD (bajo estado de ánimo y pobre funcionamiento cognitivo) podría contribuir a la progresión hacia el abuso de alcohol.
Goudriaan et al., 2007	· 50 BDs ligeros o no-BDs (25♂, 25♀) · 50 BDs moderados (25♂, 25♀) · 50 BDs “en aumento” (25♂, 25♀) · 50 BDs intensivos estables (25♂, 25♀)	Rango edad: 19-20 BDs ligeros: 19,9 ± 0,4 BDs moderados: 19,9 ± 0,3 BDs “en aumento”: 20 ± 0,3 BDs intensivos estables: 20 ± 0,4	≥ 5 UBEs/ocasión ≥ 2 veces/últimos 30 días. · BDs ligeros: baja frecuencia de T1 a T5. · BDs moderados: moderada frecuencia de T1 a T5. · BDs “en aumento”: baja frecuencia en T1 pero creciente de T2 a T5. · BDs intensivos: alta frecuencia de T1 a T5. Participantes quienes nunca consumieron 5 UBEs en la misma ocasión o lo hicieron 1 vez en el último mes fueron considerados como no-BDs o BDs ligeros.	Analizar la asociación entre la trayectoria del BD y la toma de decisiones, así como la relación entre impulsividad y toma de decisiones.	IGT original	BDs intensivos estables menos elecciones ventajosas que BDs ligeros o no-BDs. No relación entre impulsividad y nivel de rendimiento en el IGT.	El BD se relaciona con toma de decisiones desventajosas. Esta relación es independiente de la impulsividad y parece atribuirse a la edad temprana de inicio del BD, pero no a la edad de inicio de consumo de alcohol en general.

García-Moreno et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> · 22 Cs · 18 BDs moderados · 20 BDs intensivos <p>Total: 10♂, 52♀; distribución de los grupos según sexo no disponible.</p>	Rango edad: n.d. Cs y BDs: 18,8 ± 1,1	<ul style="list-style-type: none"> · BDs moderados: ≤ 4 UBEs en la misma ocasión. · BDs intensivos: ≥ 5 UBEs en la misma ocasión. 	Comprobar los efectos del BD sobre determinadas capacidades neuropsicológicas vinculadas a la actividad neural de la corteza prefrontal.	TAVEC, WMS-III (Dígitos), Cubos de Corsi, Stroop, Torre de Hanoi, Recitado de Series (numéricas).	BDs ↑ número de intromisiones y perseveraciones (TAVEC) y ↓ rendimiento en el 1º ensayo del recuerdo inmediato en TAVEC, así como en Dígitos, Cubos de Corsi, Recitado de Series y Stroop. No diferencias en Torre de Hanoi.	El patrón BD provoca un deterioro neurocognitivo y neuroconductual similar en muchos aspectos al observado en bebedores crónicos.
Johnson et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> · 87 Cs (37♂, 50♀) · 53 COs (no en último mes) (27♂, 26♀) · 45 COs (último mes) (26♂, 19♀) · 22 BDs (13♂, 9♀) 	Rango edad: n.d. Cs: 16,11 ± 0,5 COs (no en último mes): 16,17 ± 0,5 COs (último mes): 16,53 ± 0,7 BDs: 16,0 ± 0,6	<ul style="list-style-type: none"> · COs (no en último mes): consumieron alcohol, pero no en el último mes. · COs (último mes): < 4 bbs/ocasión en el último mes. · BDs: ≥ 4 bbs/ocasión, ≥ 1 vez/mes. 	Evaluar la toma de decisiones y la memoria de trabajo en adolescentes BDs.	IGT original e IGT modificado, SOPT	BDs ↓ rendimiento en IGT original. Más bajo rendimiento en IGT predecía el BD. No diferencias en IGT modificado ni en SOPT.	Los BDs presentan hipersensibilidad al refuerzo inmediato, cuyo mecanismo neural subyacente puede actuar como factor predisponente para futuras conductas abusivas.
García-Moreno et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> · 17 Cs ♀ · 18 BDs ♀ moderadas · 17 BDs ♀ intensivas 	Rango edad: n. d. Cs y BDs: 18,2 ± 1,1	<ul style="list-style-type: none"> · BDs moderadas: ≤ 4 UBEs en la misma ocasión. · BDs intensivas: ≥ 5 UBEs en la misma ocasión. 	Valorar el rendimiento neuropsicológico en jóvenes BDs.	TAVEC, WMS-III (Dígitos), Cubos de Corsi, Stroop, Torre de Hanoi, Recitado de Series (numéricas), BVRT.	BDs moderadas e intensivas: ↑ número de intromisiones y perseveraciones (en el recuerdo) y de falsos positivos (en el reconocimiento) (TAVEC). ↓ rendimiento en Dígitos, Cubos de Corsi, Recitado de Series, Stroop y TAVEC (recuerdo inmediato [ensayo I], recuerdo inmediato total [ensayos I a V] y recuerdo libre a corto plazo [ensayo VI]). No diferencias en Torre de Hanoi ni en BVRT.	El BD ocasiona déficits neurocognitivos (en atención, memoria episódica y planificación) en mujeres jóvenes que pueden equipararse a los encontrados en varones con un historial de consumo de mayor duración y frecuencia.
Scaife y Duka, 2009	<ul style="list-style-type: none"> · 30 Cs (13♂, 17♀) · 30 BDs (18♂, 12♀) 	Rango edad: 18-29 Cs: 22,3 ± 5,2 BDs: 20,7 ± 3,0	≥ 24 puntos en el AUQ.	Evaluar las capacidades cognitivas de los Cs y los BDs en tareas que implican la actividad del córtex prefrontal.	CANTAB (PAL, Spatial Working Memory, IED, RTI)	BDs ↓ tiempo de ejecución de movimientos en la tarea de tiempo de reacción. BDs ↓ desempeño en tarea de aprendizaje visoespacial. BDs ♀ ↓ rendimiento que Cs ♀ en flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo espacial.	Funciones asociadas al córtex prefrontal dorsolateral parecen estar más afectadas en las mujeres BDs, mientras que las funciones relacionadas con el lóbulo temporal parecen estar afectadas en los BDs de ambos sexos. La mayor velocidad de respuesta de los BDs podría indicar mayor impulsividad motora en estos sujetos.

Xiao et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> · 58 Cs (25♂, 33♀) · 91 COs (46♂, 45♀) · 12 Nuevos BDs (10♂, 2♀) · 9 Ex BDs (2♂, 7♀) · 11 BDs (8♂, 3♀) 	Rango edad: n.d. Cs: $16,2 \pm 0,6$ COs: $16,2 \pm 0,5$ Nuevos BDs: $16,4 \pm 0,8$ Ex BDs: $16,0 \pm 0,5$ BDs: $16,1 \pm 0,7$	<ul style="list-style-type: none"> · COs: En T1 y/o T2 consumieron alcohol (algunos participantes, en los últimos 30 días), pero < 4 bbs/ocasión. · Nuevos BDs: En T1 consumían < 4 bbs/ocasión en los últimos 30 días pero en T2 consumían ≥ 4 bbs/ocasión, ≥ 1 vez/mes. · Ex BDs: En T1, pero no en T2, consumían ≥ 4 bbs/ocasión, ≥ 1 vez/mes. · BDs: En T1 y T2 consumían ≥ 4 bbs/ocasión, ≥ 1 vez/mes. 	Evaluar la capacidad predictora de la toma de decisiones sobre el consumo de alcohol en adolescentes.	IGT, SOPT	BDs y nuevos BDs ↓ rendimiento en IGT que Cs, COs y Ex BDs. Mejores puntuaciones en IGT (pero no en el SOPT) predecían menores problemas relacionados con el alcohol y menor consumo 1 año después. No diferencias en el SOPT.	Déficits en toma de decisiones podrían ser determinantes del consumo intensivo de alcohol así como de otras conductas adictivas en los adolescentes.
Heffernan et al., 2010	<ul style="list-style-type: none"> · 29 Cs (5♂, 24♀) · 21 BDs (7♂, 14♀) 	Rango edad: 17-19 Cs: $18,6 \pm 0,5$ BDs: $18,7 \pm 0,5$	$\geq 8/6$ (♂ / ♀) bbs/ocasión ≥ 2 veces/semana.	Evaluar la memoria prospectiva cotidiana en jóvenes BDs.	PRMQ, PRVP	BDs ↓ recuerdo de combinaciones localización-acción que los Cs. No diferencias en lapsus de memoria prospectiva autoinformados.	El BD durante la adolescencia y juventud provoca disfunción en la memoria prospectiva cotidiana.
Mullan et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> · 74 Cs · 50 CMs · 29 BDs (74% ♀) 	Rango edad: n.d. Cs, CMs y BDs: $20,1 \pm 4,2$	CMs: < 5 bbs/ocasión BDs: ≥ 5 bbs/ocasión	Determinar qué aspectos de las funciones ejecutivas pueden distinguir a los BDs de los Cs y establecer el papel de las funciones ejecutivas en la predicción de episodios de BD.	Torre de Hanoi, Stroop, IGT, WCST	BDs ↓ rendimiento en IGT que Cs. CMs ↑ puntuación en Stroop que Cs. BDs ↓ rendimiento en Torre de Hanoi que CMs. No diferencias entre grupos en WCST. Las puntuaciones en Torre de Hanoi y en Stroop, en interacción con la intención de consumo intensivo de alcohol, predicen los episodios de BD.	El BD puede afectar a la toma de decisiones en los jóvenes (los BDs toman decisiones menos ventajosas que los Cs). La mayor capacidad de planificación y de control inhibitorio de los consumidores moderados en comparación con los BDs sugiere que el entrenamiento en estas funciones cognitivas puede ser una estrategia útil para reducir o prevenir el BD.
Sanhueza et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> · 20 Cs (8♂, 12♀) · 26 Ancianos (11♂, 15♀) · 24 CMs (9♂, 13♀) · 21 BDs (8♂, 13♀) 	Rango edad: n.d. Cs: $18,8 \pm 1,7$ Ancianos: $69,3 \pm 4,8$ CMs: $19,0 \pm 1,4$ BDs: $19,0 \pm 1,2$	<ul style="list-style-type: none"> · BDs: $\geq 8/6$ (♂ / ♀) UBEs/ocasión 2-3 UBEs/h · CMs: $< 8/6$ (♂ / ♀) UBEs/ocasión · Ancianos y Cs: no consumo de alcohol 	Investigar si el consumo abusivo de alcohol en jóvenes provoca alteraciones cognitivas comparables a las encontradas en personas de edad avanzada.	TAVEC, WMS-III (Dígitos y Localización Espacial), Stroop, Torre de Hanoi, BVRT	Perseveraciones (TAVEC): BDs y CMs ↑ número de perseveraciones que Cs y Ancianos. Span verbal y espacial (orden directo Dígitos y Localización Espacial): Ancianos ↓ desempeño que BDs y CMs; BDs y CMs ↓ rendimiento que Cs. Stroop (palabra): BDs, CMs y Ancianos ↓ desempeño que Cs. Stroop (color y palabra/color): Ancianos ↓ desempeño que BDs y CMs; BDs y CMs ↓ rendimiento que Cs. Torre de Hanoi y BVRT: No diferencias entre los grupos jóvenes.	Ciertas similitudes entre los resultados obtenidos por los jóvenes bebedores y los mayores están en línea con la hipótesis del envejecimiento prematuro. El menor rendimiento de los jóvenes bebedores se daba en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas y, por lo tanto, con el córtex prefrontal.

Parada et al., 2011b	· 60 Cs (31♂, 29♀) · 62 BDs (30♂, 32♀)	Rango edad: 18-20 Cs: ♂ 18,6 ± 0,5 ♀ 18,8 ± 0,5 BDs: ♂ 19,0 ± 0,5 ♀ 18,7 ± 0,6	≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana	Examinar la relación entre BD y memoria declarativa en estudiantes universitarios.	RAVLT, WMS-III (Textos I-II, Escenas I-II)	BDs ↑ interferencia y número de perseveraciones (RAVLT) y ↓ recuerdo inmediato y demorado (Textos I-II). No diferencias en Escenas I-II ni en puntuaciones de recuerdo en RAVLT.	El BD se asocia con desempeño inferior en memoria declarativa verbal.
Parada et al., 2012	· 60 Cs (31♂, 29♀) · 62 BDs (30♂, 32♀)	Rango edad: 18-20 Cs: ♂ 18,6 ± 0,5 ♀ 18,8 ± 0,5 BDs: ♂ 19,0 ± 0,5 ♀ 18,7 ± 0,6	≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana	Analizar la relación entre BD y funciones cognitivas dependientes del córtex prefrontal en estudiantes universitarios.	WMS-III (Dígitos y Localización Espacial), SOPT, Fluencia verbal (PMR), BADS (Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves), WCST-3	BDs ↑ número de perseveraciones (SOPT). BD ♂ ↓ rendimiento en span verbal en orden inverso (Dígitos) que BD ♀ y Cs ♂. No diferencias en Localización Espacial (WMS-III), fluencia verbal (PMR), BADS (Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves) y WCST-3.	El patrón BD está asociado con desempeño inferior en funciones ejecutivas dependientes del córtex prefrontal dorsolateral. Estas dificultades pueden reflejar retraso neuromadurativo o disfunción en el lóbulo frontal.
Sneider et al., 2013	· 29 Cs (15♂, 14♀) · 22 BDs (13♂, 9♀)	Rango edad: n.d. Cs: 21,5 ± 1,7 BDs: 22,1 ± 1,3	≥ 5/4 (♂/♀) bbs/ocasión ≥ 2 bbs/h ≥ 3 veces/mes.	Evaluar el efecto del BD en la memoria en los jóvenes.	CVLT y análogo humano del WMT	BDs ↓ recuerdo verbal que Cs.	El BD afecta al aprendizaje de forma diferenciada (verbal, pero no espacial).
Mota et al., 2013	· 40 Cs (19♂, 21♀) · 16 Ex BDs (4♂, 12♀) · 33 BDs (18♂, 15♀)	Inicio: Rango edad: n.d. Cs: 18,5 ± 0,5 Ex BDs: 18,9 ± 0,6 BDs: 18,8 ± 0,6 Seguimiento: iRango edad: n.d. Cs: 20,4 ± 0,6 Ex BDs: 20,6 ± 0,5 BDs: 20,6 ± 0,8	· Ex BDs: En T1, pero no en T2, consumo ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana. · BDs: En T1 y T2 consumo ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana.	Investigar la relación entre la trayectoria del BD durante la adolescencia y juventud y el funcionamiento neuropsicológico.	RAVLT, WMS-III (Textos I-II, Escenas I-II, span atencional en orden inverso de Dígitos y Localización Espacial), SOPT, BADS (Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves)	BDs ↑ número de perseveraciones (SOPT) y ↓ recuerdo inmediato y demorado (Textos I-II). No diferencias en puntuaciones de recuerdo en RAVLT, span atencional en orden inverso de Dígitos y Localización Espacial, Escenas I-II, Mapa del Zoo y Búsqueda de Llaves (BADS).	La persistencia, pero no el abandono, en el BD se asocia a dificultades en memoria verbal y supervisión de la respuesta, procesos dependientes del córtex prefrontal dorsolateral y del córtex témporo-mesial.

AUQ: alcohol use questionnaire; BADS: behavioral assessment of dysexecutive syndrome; bbs: bebidas alcohólicas; BD: binge drinking; BDs: binge drinkers; BVRT: Benton's visual retention test; Cs: Controles; CAMPROPT: Cambridge prospective memory test; CANTAB: Cambridge neuropsychological test automated battery; CAS: concentración de alcohol en sangre; CMs: consumidores moderados; COs: consumidores ocasionales; CVLT: California verbal learning test; GDS: Gordon diagnostic system; IAT: implicit association test; IED: intra-extradimensional shift task; IGT: Iowa gambling task; ITD: Imágenes por Tensor de Difusión; n.d.: no disponible; PAL: paired associates learning task; PASAT: paced auditory serial addition test; PRMQ: prospective and retrospective memory questionnaire; PRVP: prospective remembering video procedure; RAVLT: Rey auditory verbal learning task; RTI: reaction time task; SoC: stocking of Cambridge; SOPT: self-ordered pointing task; TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense; UBEs: unidades de bebida estándar; WCST-3: Wisconsin card sorting test-3; WMS-III: Wechsler memory scale, 3rd edition;; WMT: Morris water maze task.

Tabla 2. Estudios neuroestructurales en la población de jóvenes y adolescentes binge drinkers.

Estudio	Grupos	Edad	Criterio BD	Objetivos	Tarea	Principales Resultados	Conclusiones
Jacobus et al., 2009	· 14 Cs (12♂, 2♀) · 14 BDs (12♂, 2♀) · 14 BD + CMh (11♂, 3♀)	Rango edad: 16-19 Cs: 17,3 ± 0,8 BDs: 18,1 ± 0,7 BD + CMh: 18,2 ± 0,7	≥ 5/4 (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Estudiar la integridad de las fibras de sustancia blanca en adolescentes BDs con y sin consumo habitual de marihuana.	· ITD	BDs ↓ AF que Cs en 8 clústeres localizados en la corona radiada superior, fascículo inferior fronto-occipital y fascículo longitudinal inferior y superior. BDs + CMh ↓ AF que Cs en 3 de los 8 clústeres (2 en la corona radiada y 1 en el fascículo longitudinal inferior). BDs + CMh ↑ AF que BDs en 4 de los 8 clústeres (fascículo longitudinal superior, fascículo fronto-occipital inferior, corona radiada superior y pedúnculo cerebeloso medio).	El BD puede conducir a alteraciones en fibras de sustancia blanca importantes para el desarrollo cognitivo.
McQueeney et al., 2009	· 14 Cs (12♂, 2♀) · 14 BDs (12♂, 2♀)	Rango edad: 16-19 Cs: 17,9 ± 0,9 BDs: 18,1 ± 0,7	≥ 5/4 (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Examinar la integridad de las fibras de sustancia blanca en adolescentes BDs.	· ITD	BDs ↓ AF en fascículo longitudinal superior e inferior, corona radiada, cápsula interna y externa, cuerpo calloso, cerebelo y fibras de proyección límbica. Más ocasiones de abstinencia y resaca correlacionan con ↓ anisotropía fraccional en el cuerpo calloso.	Adolescentes BDs presentan reducciones generalizadas de AF en las principales vías de sustancia blanca. Aunque preliminares, estos resultados podrían indicar que la exposición a un patrón BD durante la juventud puede comprometer la integridad de las fibras de la sustancia blanca.
Squeglia, Sorg et al., 2012	· 30 Cs (15♂, 15♀) · 29 BDs (15♂, 14♀)	Rango edad: 15-19 Cs: ♂ 17,9 ± 1,1 ♀ 18,0 ± 1,1 BDs: ♂ 18,6 ± 0,6 ♀ 17,8 ± 1	≥ 5/4 (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Examinar el volumen de sustancia gris del CF en los adolescentes BDs de ambos sexos.	· IRM · Puebas neuropsicológicas (D-KEFS, WAIS-III, Figura Compleja de Rey)	Mujeres BDs ↑ densidad del CF izdo. (polo frontal y orbital, giro orbitomedial y región rostral anterior del giro cingulado) que correlacionó con peor ejecución en pruebas de planificación visoespacial, inhibición y atención. Hombres BDs ↓ densidad del CF izdo. (polo orbital, giro orbitomedial y región rostral anterior del giro cingulado); no obstante, a mayor densidad cortical peor ejecución en pruebas de atención.	El BD durante la adolescencia se asocia con diferencias en función del sexo en la densidad de sustancia gris del CF que correlacionan con peor desempeño de las funciones ejecutivas, principalmente en las mujeres. Estos resultados sugieren un posible retraso neuromadurativo en las mujeres BDs, las cuales podrían ser más susceptibles a los efectos adversos del alcohol.
Lisdahl et al., 2013	· 60 Cs (35♂, 25♀) · 46 BDs (31♂, 15♀)	Rango edad: 16-19 Cs: 17,7 ± 1,0 BDs: 18,0 ± 0,8	≥ 5/4 (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Evaluar los efectos del BD en el volumen del cerebelo en adolescentes.	· IRM	BDs ↓ densidad del cerebelo tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca de ambos hemisferios. No se observaron diferencias de sexo y patrones BD más intensos correlacionan con menor volumen cerebelar.	El BD en los últimos tres meses predice menor volumen cerebelar en los adolescentes.
Howell et al, 2013	· 19 Cs (7♂, 12♀) · 19 BDs (7♂, 12♀)	Rango edad: n.d. Cs: 24,6 ± 4,4 BDs: 22,9 ± 3,4	≥ 5/4 UBEs en la misma ocasión ≥ 2 bbs /h ≥ 1 vez/semana en los últimos 3 meses	Evaluar en estudiantes universitarios BDs el volumen de sustancia gris en las regiones subcorticales afectadas por el abuso de alcohol en adolescentes.	· IRM	BDs ↑ volumen de sustancia gris en el núcleo estriado ventral, aunque no diferencias en hipocampo y amígdala, en comparación con controles. Correlación negativa del volumen de la sustancia gris del núcleo estriado ventral, hipocampo y amígdala con la puntuación del test AUDIT.	Posible retraso neuromadurativo en los jóvenes BDs, que podría relacionarse con efectos compensatorios derivados del BD o con un factor de riesgo endofenotípico.

AF: anisotropía fraccional; AUDIT: *alcohol use disorders identification test*; bbs: bebidas alcohólicas; BD: *binge drinking*; BDs: *binge drinkers*; CF: córtex frontal; Cs: controles; CMh: consumidores de marihuana; D-KEFS: *Delis-Kaplan executive function system*; IRM: imagen por resonancia magnética; ITD: imagen por tensor de difusión; n.d.: no disponible; UBEs: unidades de bebida estándar; WAIS-III: *Wechsler adult intelligence scale, 3rd edition*.

Tabla 3. Estudios con neuroimagen funcional en la población de jóvenes y adolescentes binge drinkers.

Estudio	Grupos	Edad	Criterio BD	Objetivos	Tarea	Principales Resultados	Conclusiones
Schweinsburg et al., 2010	· 12 Cs (10♂, 2♀) · 12 BDs (8♂, 4♀)	Rango edad: 16-18 Cs: $18,2 \pm 0,8$ BDs: $17,8 \pm 0,9$	$\geq 5/4$ (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Estudiar la respuesta neural durante la codificación verbal en adolescentes BDs.	· Tarea de aprendizaje verbal de pares asociados	En la codificación de ítems nuevos: BDs ↑ actividad frontal superior dcha. y parietal posterior bilateral y ↓ actividad occipital. No activación hipocámpica (si presente en Cs).	Los BDs emplean más recursos neurales fronto-parietales relacionados con la memoria de trabajo durante la codificación verbal.
Schweinsburg et al., 2011	· 22 Cs (16♂, 6♀) · 16 BDs (13♂, 3♀) · 8 CMh (4♂, 4♀) · 28 BDs + CMh (23♂, 5♀)	Rango edad: 16-18 Cs: $17,6 \pm 0,8$ BDs: $18,1 \pm 0,7$ CMh: $18,1 \pm 0,9$ BDs + CMh: $18,0 \pm 1,0$	$\geq 5/4$ (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Examinar la respuesta cerebral de los adolescentes BDs y de los CMh durante el aprendizaje verbal.	· Tarea de aprendizaje verbal de pares asociados	En la codificación de ítems nuevos: BDs y BDs + CMh: ↑ actividad en giro GFS dcho., giro postcentral y CPI. ↓ actividad en giro fusiforme izdo., giro precentral izdo., GFM y GFI dcho., GFM izdo. y cingulado, CPI izdo. y precúneo. Todo ello en comparación con los no BD (Cs y CMh).	Los BDs presentan una reorganización o un mayor reclutamiento de las redes neurales implicadas en la memoria de trabajo durante la codificación verbal.
Squeglia et al., 2011	· 55 Cs (31♂, 24♀) · 40 BDs (27♂, 13♀)	Rango edad: 16-19 Cs: ♂ $17,7 \pm 1,0$ ♀ $18,0 \pm 0,9$ BDs: ♂ $18,1 \pm 0,7$ ♀ $17,8 \pm 1,0$	$\geq 5/4$ (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez últimos 3 meses	Caracterizar las posibles influencias del género sobre la actividad cerebral relacionada con la memoria de trabajo en adolescentes BDs.	· Tarea de memoria de trabajo espacial	Interacción BD x Sexo en regiones frontales (GFS y GFI dcho., GFM izdo., cingulado anterior), temporales (GTS izdo., GTM dcho.) y cerebelares: ♂ BDs presentan ↑ actividad que ♂ Cs, lo cual correlaciona con mejor ejecución en pruebas neuropsicológicas. ♀ BD presentan ↓ actividad que ♀ Cs, lo cual correlaciona con peor ejecución en pruebas neuropsicológicas.	Las mujeres pueden ser más vulnerables a los efectos neurotóxicos del BD durante la adolescencia.
Squeglia et al., 2012	Estudio 1: · 20 Cs (14♂, 6♀) · 20 BDs (14♂, 6♀) Estudio 2: · 20 Cs (14♂, 6♀) · 20 BDs (14♂, 6♀)	Estudio 1: Rango edad: 15-19 Cs: n.d. BDs: $17,6 \pm 1,3$ Estudio 2: Inicio: Rango edad: 12-16 Cs: $14,7 \pm 1,1$ BDs: $15,1 \pm 1,3$ Seguimiento: Rango edad: 15-18 Cs: $17,7 \pm 1,4$ BDs: $18,5 \pm 1,9$	Últimos 3 meses: · 1-2 bbs diariamente · 1-2 bbs más de 8 veces/mes, nº bbs por episodio = 3-4 · 1-2 bbs 4-8 veces/mes, nº bbs por episodio > 4 · 3-4 bbs 4-8 veces/mes, nº bbs por episodio = 3-4 · 3-4 bbs 1-3 veces/mes, nº bbs por episodio > 4 · 4 bbs, menos de 1 vez/mes, nº bbs por episodio > 4 · > 4 bbs, menos de 1 vez/mes, nº bbs por episodio > 4	Determinar si las anomalías cerebrales observadas en los BDs son consecuencia del BD, un factor de riesgo preexistente o ambas.	· Tarea de memoria de trabajo espacial	Estudio 1: ↑ actividad fronto-parietal (GFM izdo., Área Motora Suplementaria, GFM dcho., GFS dcho., CPI/Giro Supramarginal) y ↓ actividad en áreas visuales (Giro Occipital medial izdo.) en BDs en comparación con Cs Estudio 2: ↓ actividad fronto-parietal (GFM izdo. y CPI dcho.) relacionada con la memoria de trabajo en adolescentes no consumidores que tres años más tarde presentan un patrón BD.	El BD durante la adolescencia puede conducir a sutiles alteraciones en el funcionamiento neural: reorganización compensatoria (efecto post-consumo) Anomalías neurales previas al inicio del consumo podrían constituir un factor de riesgo para el futuro uso de sustancias (efecto pre-consumo)

Xiao et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 14 Cs (5♂, 9♀) · 14 BDs (8♂, 6♀) 	Rango edad: 16-18 Cs: $17,1 \pm 0,7$ BDs: $17,3 \pm 0,5$	≥ 5 bbs en la misma ocasión ≥ 1 vez último mes	Estudiar los correlatos neurales de la toma de decisiones afectiva en adolescentes BDs.	· IGT	BDs: Peor rendimiento en el IGT. ↑ actividad amígdala izda. e ínsula bilateral durante la toma de decisiones. Correlación entre el grado de problemas asociados al alcohol y la actividad en COF (negativa) y en ínsula dcha. (positiva).	La alteración en la actividad de los sistemas neurales relacionados con la toma de decisiones en los BDs puede constituir un marcador neurocognitivo de riesgo para el abuso de sustancias.
Campanella et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 16 Cs (7♂, 9♀) · 16 BDs (7♂, 9♀) 	Rango edad: n.d. Cs: $20,9 \pm 1,8$ BDs: $21,6 \pm 2,6$	≥ 6 UBEs en la misma ocasión 2-3 veces/semana ≥ 2 bbs/hora	Comparar la actividad cerebral de los BDs con la de sus pares control durante la realización de una tarea de memoria de trabajo.	· Tarea de memoria de trabajo <i>n-back</i>	BDs: ↑ actividad área motora presuplementaria durante la tarea de memoria de trabajo que en la tarea control, frente a los Cs, en los que no hay diferencia. Correlación entre la actividad durante la condición de memoria de trabajo en CPFDM y número de bebidas por ocasión, y entre actividad en cerebelo, tálamo dcho. e ínsula dcha. y número de veces que consumen semanalmente.	BD conduce a cambios cerebrales compensatorios que permiten un rendimiento conductual normal. Estos cambios podrían constituir marcadores de vulnerabilidad al abuso de sustancias.
Wetherill et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 20 Cs (11♂, 9♀) · 20 BDs (11♂, 9♀) 	Inicio: Rango edad: n.d. Cs: $14,1 \pm 1,2$ BDs: $14,7 \pm 1,1$ Seguimiento: Rango edad: n.d. Cs: $17,6 \pm 1,2$ BDs: $18,5 \pm 1,8$	Últimos 3 meses: · 1-2 bb diariamente · 1-2 bb más de 8 veces/mes, nº bbs por episodio = 3-4 · 1-2 bbs 4-8 veces/mes, nº bbs por episodio > 4 · 3-4 bbs 4-8 veces/mes, nº bbs por episodio = 3-4 · 3-4 bbs 1-3 veces/mes, nº bebidas por episodio > 4 · 4 bbs, menos de 1 vez/mes, nº bbs por episodio > 4 · > 4 bbs, menos de 1 vez/mes, nº bbs por episodio > 4	Determinar si las anomalías en el funcionamiento cerebral durante la inhibición de respuesta predicen el paso hacia, o son consecuencia de, un patrón de consumo BD.	· Tarea <i>Go/NoGo</i>	En la 1ª evaluación, los futuros BDs muestran ↓ actividad que los Cs en parte del circuito inhibitorio (GFM bilateral, CPI dcho., putamen izdo., amígdala cerebelar izda.). Con el paso al BD, estos sujetos presentan incremento de actividad en este circuito mientras que los Cs muestran decremento. El cambio en la actividad en GFM dcho. correlacionó con el número de consumiciones a lo largo de la vida en la 2ª evaluación. La activación en la 1ª evaluación no predijo el consumo al seguimiento.	Existen anomalías neurales previas al comienzo del consumo de alcohol que pueden incrementar la probabilidad de iniciarse en el BD. El BD, a su vez, puede conducir a alteraciones adicionales en el funcionamiento cerebral. Los BDs precisan más actividad neural para inhibir correctamente la respuesta.

bbs: bebidas alcohólicas; BD: *binge drinking*; BDs: *binge drinkers*; Cs: controles; CMh: consumidores de marihuana; COF: córtex orbitofrontal; CPI: cortex parietal inferior; CPFDM: córtex prefrontal dorsomedial; GFI: giro frontal inferior; GFM: giro frontal medio; GFS: giro frontal superior; GTM: giro temporal medio; GTS: giro temporal superior; IGT: *Iowa gambling task*; n.d.: no disponible; UBEs: unidades de bebida estándar.

Tabla 4. Estudios psicofisiológicos en la población de jóvenes y adolescentes binge drinkers.

Estudio	Grupos	Edad	Criterio BD	Objetivos	Tarea	Principales Resultados	Conclusiones
Ehlers et al., 2007	· 36 Cs (15♂, 21♀) · 30 BDs (15♂, 15♀) · 59 BDs con dependencia de otras drogas (22♂, 37♀)	Rango edad: n.d. Cs: $19,6 \pm 2,1$ BDs: $19,7 \pm 2,0$ BD + dependencia otras drogas: $20,3 \pm 2,2$	> 5 bbs en la misma ocasión regularmente durante la adolescencia	Examinar la relación entre BD durante la adolescencia (con y sin dependencia de otras drogas) y el componente P3.	· Tarea de discriminación de expresiones faciales emocionales	P350: ↓ latencia en BDs que en Cs ante expresiones faciales de felicidad, neutras y de tristeza. ↓ latencia en BDs codependientes que en Cs ante expresiones faciales neutras y de felicidad. P450: ↓ amplitud en BDs y BDs codependientes que en Cs ante expresiones faciales de felicidad. Historia familiar de alcoholismo modula relación P450/BD.	Enlentecimiento en el desarrollo de sistemas cerebrales inhibitorios en BDs con policonsumo e historia familiar de alcoholismo.
Maurage et al., 2009	· 18 Cs (7♂, 11♀) · 18 BDs (7♂, 11♀)	Rango edad: n.d. Cs: $18,2 \pm 0,3$ BDs: $18,2 \pm 0,4$	Expectativa de consumo durante los 9 meses siguientes a la 1ª evaluación > de 20 UBEs/semana	Explorar los efectos del BD a medio plazo (9 meses) sobre los componentes de los PEs en jóvenes.	· Tarea de juicio de valencia emocional auditiva	P1, N2, P3b: ↑ latencia en BDs No diferencias en amplitud.	Aumento de latencias en BDs: enlentecimiento de la actividad cerebral similar a la de alcohólicos. Posible marcador electrofisiológico de BD.
Crego et al., 2009	· 53 Cs (27♂, 26♀) · 42 BDs (21♂, 21♀)	Rango edad: 18-20 Cs: $18,7 \pm 0,5$ BDs: $18,9 \pm 0,5$	≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana	Explorar los rocesos de atención y memoria de trabajo en jóvenes BDs.	· Tarea visual de ejecución continua (detección de estímulos consecutivos idénticos)	N2: ↑ amplitud ante estímulos relevantes en BDs que en Cs. P3: Igual amplitud ante estímulos relevantes e irrelevantes en BDs. No efectos grupo x sexo.	Los BDs requieren mayores niveles de esfuerzo atencional y presentan deficiencias en la discriminación electrofisiológica entre estímulos relevantes e irrelevantes.
Crego et al., 2010	· 53 Cs (27♂, 26♀) · 42 BDs (21♂, 21♀)	Rango edad: 18-20 Cs: $18,7 \pm 0,5$ BDs: $18,9 \pm 0,5$	≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana	Evaluar los efectos del BD sobre la memoria de trabajo y sus fuentes neurales en jóvenes.	· Tarea visual de ejecución continua (detección de estímulos consecutivos idénticos)	Componente positivo tardío (LPC): ↓ amplitud, asociada con hipoactivación del CPF anterior dcho., ante estímulos relevantes en BDs. No efectos grupo x sexo.	Los BDs presentan alteraciones funcionales en el CPF relacionadas con los procesos de memoria de trabajo visual.

Courtney y Polich, 2010	<ul style="list-style-type: none"> · 32 Cs (16♂, 16♀) · 32 BDs moderados (16♂, 16♀) · 32 BDs intensivos (16♂, 16♀) 	Rango edad: n.d. Cs: ♂ 21,8 ± 0,8 ♀ 21,4 ± 1,3 BDs moderados: ♂ 20,5 ± 1,0 ♀ 20,4 ± 1,1 BDs intensivos: ♂ 20,8 ± 2,0 ♀ 19,9 ± 1,1	<ul style="list-style-type: none"> · BDs moderados: 5/4-7/6 (♀/♂) bbs en un intervalo de 2h · > 1 vez últimos 6 meses · BDs intensivos: > 10 bbs en un intervalo de 2h · > 1 vez últimos 6 meses 	Examinar la actividad eléctrica cerebral en reposo en jóvenes con diferente intensidad de consumo de alcohol.	· EEG en reposo con ojos abiertos	↑ de la fuerza espectral en las bandas delta (0-4Hz) y beta rápido (20-30Hz) en los BDs intensivos en comparación con los Cs y los BDs moderados.	BDs intensivos presentan un patrón EEG en reposo similar al de los alcohólicos, sugiriendo que la fuerza espectral de beta rápido puede constituir un biomarcador de riesgo para el alcoholismo.
Petit et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> · 18 Cs (8♂, 10♀) · 18 BDs (12♂, 6♀) 	Rango edad: 19-26 Cs: 21,9 ± 3,1 BDs: 21,3 ± 1,7	<ul style="list-style-type: none"> · ≥ 6 UBEs/ocasión · ≥ 1 vez/semana (máximo 4 veces/semana) · ≥ 3 bbs/h 	Investigar si los BDs exhiben anomalías en el procesamiento de señales relacionadas con el alcohol.	· Tarea <i>oddball</i> visual con estímulos target emocionales y neutros relacionados o no con el alcohol	P1: ↑ amplitud en BDs ante estímulos relevantes relacionados con el alcohol (neutros y emocionales) en comparación con los no relacionados. N2b y P3: no diferencias.	Los BDs presentan signos de procesamiento prioritario (mayor asignación de recursos atencionales) de estímulos relacionados con el alcohol.
Maurage et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> · 20 Cs: (11♂, 9♀) · 20 CDs (11♂, 9♀) · 20 BDs moderados (11♂, 9♀) · 20 BDs intensivos (11♂, 9♀) 	Rango edad: 18-24 Cs: 21,6 ± 2,4 CDs: 22,1 ± 2,2 BDs moderados: 21,0 ± 2,2 BDs intensivos: 21,2 ± 2,0	<ul style="list-style-type: none"> · CDs: 3-5 UBEs/ocasión, 5-7 veces/semana, < 2 UBEs/h, 15-29 UBEs/semana · BDs moderados: 5-12 UBEs/ocasión, 2-3 veces/semana, > 3 UBEs/h, 15-29 UBEs/semana · BDs intensivos: > 10 UBEs/ocasión, 3-4 veces/semana, > 3 UBEs/h, > 30 UBEs/semana 	Explorar si el BD afecta a las distintas etapas del procesamiento visual y discriminar entre la influencia del consumo regular de alcohol y del BD sobre estos procesos cognitivos.	· Tarea <i>oddball</i> visual con detección de caras	BDs intensivos presentaban ↑ latencia y/o ↓ amplitud en diversos componentes implicados en las distintas etapas del procesamiento cognitivo (P100, N100, N170, P2, N2b, P3a, P3b). BDs moderados presentaban ↓ amplitud en los mismos componentes pero ↑ latencia sólo en P3b. CDs no presentaron diferencias relevantes con Cs. No efectos grupo x sexo.	El BD afecta a los procesos cognitivos de nivel básico (percepción y atención) y superior (decisión) y tiene un efecto más dañino que el consumo regular de alcohol <i>per se</i> .
Crego et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> · 53 Cs (28♂, 25♀) · 32 BDs (17♂, 15♀) 	Rango edad: 18-20 Cs: 18,5 ± 0,5 BDs: 18,8 ± 0,6	<ul style="list-style-type: none"> · ≥ 6 UBEs/ocasión · ≥ 1 vez/mes · ≥ 3 bbs/h · O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana 	Determinar si el BD afecta al funcionamiento cerebral relacionado con los procesos de atención visual.	· Tarea <i>oddball</i> visual	P3b: ↑ amplitud en BDs que en Cs. No diferencias en latencia. N2: no diferencias en latencia ni amplitud. No efectos grupo x sexo.	Los BDs presentan anomalías (incrementado reclutamiento neural) en los procesos que median la atención visual.

López-Caneda et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> · 25 Cs (11♂, 14♀) · 23 BDs (13♂, 10♀) 	<p>Inicio: Rango edad: 18-19 Cs: $18,6 \pm 0,5$ BDs: $18,8 \pm 0,5$</p> <p>Seguimiento: Rango edad: 20-21 Cs: $20,3 \pm 0,5$ BDs: $20,7 \pm 0,6$</p>	<p>≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h</p> <p>O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana</p>	Estudiar la actividad cerebral durante la ejecución y la inhibición de respuesta en jóvenes BDs que mantienen el patrón durante al menos 2 años.	· Tarea <i>Go/NoGo</i>	<p>P3-Go: ↑ amplitud en BDs que en Cs durante la ejecución de respuesta (al inicio y en el seguimiento).</p> <p>P3-NoGo: ↑ amplitud en BDs asociada a hiperactivación del CFI dcho. durante la inhibición de respuesta en el seguimiento.</p> <p>N2: no diferencias en latencia ni amplitud.</p> <p>No efectos grupo \times sexo.</p>	Los BDs presentan anomalías en la actividad cerebral relacionada con la ejecución y la inhibición de respuesta (neurocompensación dirigida a una ejecución eficiente de la tarea), lo cual puede constituir un antecedente neural de dificultades en el control de impulsos.
Petit et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 27 Cs (10♂, 17♀) · 29 BDs (15♂, 14♀) 	<p>Rango edad: 18-27 Cs: ♂ $22,1 \pm 2,5$ ♀ $20,5 \pm 1,2$ BDs: ♂ $22,5 \pm 3,7$ ♀ $21,9 \pm 2,3$</p>	<p>≥ 6 UBEs/ocasión $\geq 3-4$ vez/semana ≥ 3 bbs/h</p>	Analizar si los BDs presentan aumentada reactividad electrofisiológica ante señales relacionadas con el alcohol.	· Tarea <i>oddball</i> visual con/sin estímulos relacionados con el alcohol	<p>P3: ↑ amplitud en BDs ante estímulos relacionados con el alcohol en comparación con estímulos no alcohólicos. Análisis post-hoc revelaron que esta diferencia era significativa solamente en varones.</p> <p>No diferencias en latencia.</p>	BDs (especialmente varones) presentan incrementada reactividad electrofisiológica ante estímulos de tipo alcohólico, sugiriendo un mayor riesgo a desarrollar abuso de alcohol.
López-Caneda et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 31 Cs (15♂, 16♀) · 26 BDs (15♂, 11♀) 	<p>Inicio: Rango edad: 18-19 Cs: $18,5 \pm 0,5$ BDs: $18,8 \pm 0,5$</p> <p>Seguimiento: Rango edad: 20-21 Cs: $20,4 \pm 0,6$ BDs: $20,8 \pm 0,6$</p>	<p>≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes ≥ 3 bbs/h</p> <p>O bien: ≥ 6 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/semana</p>	Estudiar la actividad cerebral implicada en los procesos de atención visual en jóvenes BDs que mantienen este patrón durante al menos 2 años.	· Tarea <i>oddball</i> visual	<p>P3b: ↑ amplitud en BDs que en Cs al inicio del estudio, diferencia que era más pronunciada en el seguimiento.</p> <p>Correlación negativa entre amplitud de P3b y edad de inicio de consumo de alcohol.</p> <p>Correlación positiva entre amplitud de P3b y cantidad e intensidad de consumo de alcohol.</p> <p>No diferencias en latencia.</p> <p>No efectos grupo \times sexo.</p>	BDs presentan un reclutamiento adicional de recursos neurales relacionados con la atención y la memoria de trabajo, los cuales aumentan tras 2 años de mantenimiento del patrón BD.
Smith y Mattick, 2013	<ul style="list-style-type: none"> · 17 Cs ♀ · 13 BDs ♀ 	<p>Rango edad: 18-21 Cs: $20,1 \pm 1,2$ BDs: $20,0 \pm 1,2$</p>	<p>≥ 4 UBEs/ocasión ≥ 1 vez/mes</p>	Determinar si mujeres jóvenes con BD presentan déficits conductuales y/o electrofisiológicos en el control inhibitorio o en el control/supervisión de la ejecución.	· Tarea <i>stop-signal</i>	<p>↑ TR para inhibir la respuesta en BDs que en Cs.</p> <p>P3: ↑ diferencia de amplitud ante inhibición correcta vs fallida en BDs que en Cs.</p> <p>Esta diferencia entre inhibición correcta y fallida correlacionaba con la puntuación AUDIT.</p> <p>Negatividad relacionada con el error (ERN): ↓ amplitud en BDs que en Cs.</p>	Mujeres BDs necesitan más tiempo y un mayor esfuerzo cognitivo para inhibir correctamente la respuesta y presentan déficits en el control de la ejecución.

Watson et al., en prensa	<ul style="list-style-type: none"> · 26 Cs* (13♂, 13♀) · 16 BDs* (7♂, 9♀) 	Rango edad: 18-26 Cs**: 20,1 ± 1,2 BDs**: 20 ± 1,2	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5/4 (♂/♀) bbs en la misma ocasión ≥ 2 veces últimos 6 meses (historia familiar de alcoholismo no evaluada) 	Determinar los correlatos psicológicos y neurofisiológicos de los jóvenes BDs. Adicionalmente, explorar estos correlatos en los consumidores de alcohol mezclado con bebidas cafeinadas.	<ul style="list-style-type: none"> · Tarea <i>oddball</i> · Tarea <i>Go/NoGo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ amplitud P3a y P3b en BDs en tarea <i>oddball</i>. Tendencia a mayor P3a (P3-NoGo) en BDs en tarea <i>Go/NoGo</i>. Los consumidores de alcohol mezclado con bebidas cafeinadas presentaban ↓ P3a en la tarea <i>oddball</i>. No diferencias en P2 ni N2 entre grupos en ninguna de las dos tareas. 	El BD está asociado con alteraciones (incrementada amplitud) en los componentes P3a y P3b de los PEs.
--------------------------	---	--	---	--	--	---	---

AUDIT: *alcohol use disorders identification test*; bbs: bebidas alcohólicas; BDs: *binge drinkers*; Cs: controles; CDs: consumidores diarios; CFI: córtex frontal inferior; CPF: córtex prefrontal; n.d.: no disponible; EEG: electroencefalograma; UBEs: unidades de bebida estándar. * Número de sujetos incluidos en el análisis de PEs. El *N* para los cuestionarios autoinformados era de 29 (15♂, 16♀) en el caso del grupo control y de 17 (7♂, 10♀) para el grupo BD. ** Media realizada incluyendo sujetos con historia personal de consumo de otras drogas distintas del alcohol, el tabaco y el cannabis; total Cs = 33 (6 sujetos con historia personal otras drogas), total BDs = 27 sujetos (10 sujetos con historia personal otras drogas).

1.2. ARTÍCULO 2

López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M. y Doallo, S. (2014).

Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism* 49, 173-181.

De entre los diferentes procesos cognitivos afectados por el alcohol, el control inhibitorio merece una atención especial. La capacidad para inhibir una respuesta o un impulso puede prevenir o evitar el abuso de alcohol. Por otro lado, una débil capacidad inhibitoria podría facilitar o promover el consumo excesivo de esta sustancia. Es ésta, además, una función cognitiva en desarrollo durante la adolescencia y juventud, un periodo en el que, además, es habitual que los jóvenes empiecen a beber alcohol. Dada la relevancia del control inhibitorio en la regulación del consumo de alcohol y la relativa inmadurez de esta función cognitiva durante la adolescencia y la juventud, entender los efectos que el alcohol ejerce sobre la capacidad inhibitoria resulta crucial para un mejor conocimiento de las causas y de las consecuencias del consumo de alcohol en esta etapa del desarrollo. En este trabajo, se revisaron las aportaciones más relevantes sobre la relación entre los procesos de control inhibitorio y el consumo de alcohol en los jóvenes y adolescentes. Los estudios indican que un débil control inhibitorio puede ser tanto la causa como la consecuencia del consumo excesivo de alcohol. Asimismo, la adolescencia y juventud pueden ser periodos especialmente vulnerables debido a que 1) la relativa inmadurez de la capacidad inhibitoria típica de esta etapa puede contribuir a la incapacidad de los individuos para regular su consumo de alcohol y 2) el consumo de alcohol *per se* puede alterar o interrumpir el normal desarrollo del control inhibitorio y conducir, de este modo, a una reducida capacidad para frenar el consumo de alcohol.

Véase en el siguiente enlace:

doi: 10.1093/alcalc/agt168



2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Como se ha expuesto en el capítulo de introducción, la adolescencia y la juventud son períodos marcados por profundos cambios en el cerebro necesarios para el funcionamiento apropiado de funciones cognitivas tales como el control inhibitorio, la planificación o la toma de decisiones. El BD, que constituye la forma de consumo problemático más común a estas edades, parece ser a su vez más perjudicial para el cerebro que el consumo regular de alcohol. Del mismo modo, y tal y como mostraron inicialmente los estudios con animales, el cerebro adolescente presenta una mayor vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol que el cerebro adulto.

La conjunción de todos estos factores ha despertado, recientemente, un gran interés por el estudio de las consecuencias del BD en la comunidad científica. El creciente, aunque todavía escaso, número de estudios publicados en la última década sobre los efectos del consumo intensivo de alcohol en el cerebro humano parecen confirmar lo que se ha observado en los modelos animales: los jóvenes y adolescentes con un patrón BD muestran anomalías neurocognitivas significativas detectadas mediante distintas técnicas (neuropsicológicas, psicofisiológicas y de neuroimagen). Sin embargo, la ausencia de estudios que evalúen los efectos del BD a medio/largo plazo no permite determinar si estas alteraciones persisten, aumentan o incluso desaparecen con el paso del tiempo.

De la necesidad de estos estudios longitudinales surgió el proyecto de investigación en el que se enmarca la presente tesis doctoral. La finalidad de este proyecto era dar continuidad a la línea de investigación iniciada unos años antes sobre la caracterización neurocognitiva del patrón de consumo BD en los estudiantes universitarios de primer año de carrera (de entre 18 y 19 años). De este modo, a los dos años de la primera evaluación (cuando la mayoría de los estudiantes estaban en tercero de carrera y, por lo tanto, tenían entre 20 y 21 años), se realizó un seguimiento de la muestra evaluada inicialmente para, además de analizar la prevalencia del patrón BD después de dos años, valorar las consecuencias del mantenimiento así como del abandono del patrón BD. En el momento actual, ya se han analizado y publicado los datos epidemiológicos, neuropsicológicos, neuroestructurales y psicofisiológicos de la primera y la segunda evaluación y, como continuación del proyecto, se han recogido los datos de la tercera evaluación y se está terminando de realizar la cuarta y última fase de seguimiento.

Los resultados de la primera fase de seguimiento (segunda evaluación) derivados del estudio de la actividad cerebral mediante los PEs y que ya han sido publicados en tres revistas internacionales, constituyen la parte empírica de esta tesis doctoral y son los que se exponen y discuten en los capítulos posteriores.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Dentro del marco de los objetivos generales del proyecto de investigación (valorar la trayectoria del patrón BD desde los puntos de vista epidemiológico, neuropsicológico, psicofisiológico y neuroestructural), esta tesis doctoral se concreta en el objetivo principal de caracterizar, mediante la técnica de los PEs, la progresión (persistencia, agravamiento o reversión) de las anomalías cerebrales observadas en la primera evaluación, en función de la trayectoria del patrón de consumo (mantenimiento o cese del BD). La investigación se centra en los procesos cognitivos que han demostrado ser sensibles a los efectos del BD en la investigación previa (atención y memoria de trabajo), así como en los procesos de control inhibitorio, una función crítica para la regulación y control del consumo de alcohol, todavía inmadura durante la adolescencia y juventud y cuya perturbación puede condicionar el posterior desarrollo de problemas de abuso o dependencia del alcohol.

En base a lo expuesto, se establecen como objetivos principales de esta tesis doctoral los siguientes:

10. Determinar, mediante la técnica de los PEs, la influencia de la trayectoria (mantenimiento o abandono) del patrón de consumo BD sobre la actividad cerebral de los estudiantes universitarios de tercer año de carrera (de entre 20 y 21 años). Este objetivo, a su vez, se desglosa en los siguientes objetivos específicos:
 - i. Verificar si las alteraciones en la actividad cerebral vinculadas a los procesos de atención y de memoria de trabajo observadas en la primera fase del estudio

en los jóvenes BDs, a los 18-19 años, se mantienen, aumentan o revierten tras dos años de mantenimiento del patrón.

- ii. Caracterizar la influencia del BD sobre la actividad cerebral relacionada con el control inhibitorio en función de la trayectoria (mantenimiento o abandono) del patrón BD.

Teniendo presentes estos objetivos, se formularon las siguientes hipótesis:

1. Los sujetos con una trayectoria continuada de consumo intensivo de alcohol presentarán una persistencia o incremento en las anomalías del funcionamiento cerebral previamente detectadas mediante los PEs. Concretamente, las diferencias entre los controles y los BDs observadas en la primera evaluación en la amplitud del componente P300 en tareas de atención/memoria de trabajo, y en la amplitud de los componentes P3-Go y P3-NoGo en tareas de control inhibitorio, se mantendrán o tenderán a aumentar tras dos años de mantenimiento del patrón. Asimismo, anomalías no observadas inicialmente en otros componentes de los PEs podrían emerger en los jóvenes que persisten en el patrón BD.
2. El abandono del patrón BD conducirá a un freno en la progresión de las anomalías en el funcionamiento cerebral observadas en aquellos jóvenes que persisten en este patrón de consumo. Concretamente, los *Ex-binge drinkers* (Ex-BDs) estarán en una posición intermedia entre los grupos control y BD, mostrando mayor amplitud en los componentes indicados en la hipótesis 1 que los sujetos control, pero menor que los sujetos que persisten en el patrón de consumo intensivo de alcohol.

4. MÉTODO

4.1. PARTICIPANTES

En la primera fase del estudio, para la selección de la muestra se aplicó un cuestionario sobre hábitos de consumo de alcohol a 3860 estudiantes de primer curso de la Universidade de Santiago de Compostela. A partir de sus respuestas al cuestionario, se preseleccionó y se citó para una primera entrevista a 305 estudiantes potencialmente válidos para el estudio. Una vez descartados los que no cumplían los criterios de inclusión en uno u otro grupo y los que decidieron no continuar en el estudio, la muestra que finalmente realizó las pruebas neuropsicológicas y psicofisiológicas estuvo compuesta por 153 participantes: 80 BDs (41 hombres y 39 mujeres) y 73 controles (35 hombres y 38 mujeres).

De esta muestra inicial, un total de 105 participantes accedieron a continuar con el estudio durante la fase de seguimiento (segunda evaluación). Los criterios de inclusión y exclusión (idénticos a los de la Fase 1) se detallan en la Tabla 1. Cuatro participantes fueron excluidos por no ajustarse a los criterios exigidos en el estudio (dos presentaban policonsumo de drogas, uno estaba bajo tratamiento con fármacos psicoactivos y otro tenía historia de traumatismo craneoencefálico).

Tabla 1. Criterios de exclusión establecidos en el estudio

Abuso/dependencia del alcohol (según criterios DSM-IV-TR)
Historia personal y/o familiar de primer y segundo grado de trastorno psicopatológico mayor
Historia familiar de alcoholismo o abuso de sustancias en primer grado
Consumo de drogas ilegales (excepto cannabis)
Consumo de alcohol u otras drogas el día de la evaluación
Déficit sensoriales no corregidos
Historia personal de daño cerebral o enfermedad neurológica
Historia de pérdida de conocimiento ≥ 20 minutos
Enfermedad física importante y/o medicación que pudiera interferir con la realización de las pruebas
Puntuación en el test AUDIT ≥ 20

Los participantes fueron incluidos en el grupo BD si presentaban 1) un consumo de seis o más UBEs en la misma ocasión una o más veces por semana, o 2) un consumo de seis o más UBEs en la misma ocasión, al menos una vez al mes y a una velocidad de tres o más bebidas alcohólicas por hora. Para esta fase de seguimiento, solamente los sujetos que cumplieran estos criterios tanto en la primera como en la segunda evaluación fueron clasificados como BDs. Aquellos participantes que cumplieran los criterios de BD en la primera evaluación pero no en la segunda, fueron clasificados como Ex-BDs. El grupo control lo constituían aquellos participantes que bebían menos de 6 UBEs en la misma ocasión, menos de una vez al mes y a una velocidad máxima de dos bebidas por hora. Aquellos participantes que cumplieran los criterios del grupo control en la primera evaluación, pero que en el seguimiento pasaban a formar parte del grupo BD, fueron clasificados como nuevos BDs. Así, los 101 sujetos que componían la muestra total del seguimiento se distribuyeron del

siguiente modo: 42 controles (21 hombres, 21 mujeres), 38 BDs (20 hombres, 18 mujeres), 13 Ex-BDs (3 hombres, 10 mujeres) y 7 nuevos BDs (5 hombres, 2 mujeres). El número de participantes por grupo con datos válidos en cada una de las tareas incluidas en esta tesis se especifica en los artículos correspondientes (ver capítulo 5)

4.2. PROCEDIMIENTO

4.2.1. Selección de los participantes

Los estudiantes universitarios que habían realizado las pruebas neuropsicológicas y psicofisiológicas en la primera fase del estudio cumplieron, durante una entrevista previa a la evaluación, una versión reducida del cuestionario sobre hábitos de consumo de alcohol utilizado en la primera evaluación. Este cuestionario constaba de una versión completa del *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) (Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente y Grant, 1993) adaptada a la población gallega (Varela, Braña, Real y Rial, 2005), los ítems 10, 11 y 12 del *Alcohol Use Questionnaire* (AUQ) (Mehrabian y Russell, 1978), y otras preguntas sobre contextos de consumo, consecuencias y motivos extraídos del cuestionario sobre consumo de alcohol en jóvenes de la Comunidad de Madrid (Defensor del Menor de la Comunidad de Madrid, 2002). En esta segunda evaluación también se incluyó un Diario de Consumo para profundizar en el tipo de patrón y el tipo de bebidas consumidas por los jóvenes (véase en los Anexos I y II los distintos cuestionarios empleados). Las respuestas al ítem 3 del AUDIT (“¿Con qué frecuencia tomas 6 o más bebidas alcohólicas en una única ocasión? Nunca/ Menos de 1 vez al mes/ 1 vez al mes/ 1 vez a la semana/ Diariamente o casi”) y al ítem 10 del AUQ (“Cuando sales de marcha o botellón y tomas bebidas alcohólicas, ¿con qué rapidez las bebes? Marca con una X la respuesta correcta. 1 bebida

alcohólica en 3 o más horas/ 1 bebida alcohólica en 2 horas/ Varias bebidas alcohólicas por hora: 1 2 3 4 5 6 7 ó +”) determinaban la pertenencia o no a los grupos BD y control.

La historia personal y familiar de trastornos por uso de alcohol y trastornos médicos o psicopatológicos se valoró por medio de una versión traducida y adaptada de la *Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism* (SSAGA) (Bucholz et al., 1994), *Individual Assessment Module* (IAM) y *Family History Assessment Module* (FHAM) (Rice et al., 1995), diseñados por el *Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism* (COGA).

Durante la entrevista, se aplicaron también los cuestionarios *Barrat Impulsiveness Scale* (BIS-11) (Patton, Stanford y Barrat, 1995) y *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ) (Zuckerman, Kuhlman, Joireman, Teta y Kraft, 1993) para analizar la impulsividad y el *Symptom Check List-90-Revised* (SCL-90-R) (Derogatis, 1983) para evaluar posibles síntomas psicopatológicos en la muestra estudiada.

De acuerdo con lo establecido en el Código Deontológico del Psicólogo (Colegio Oficial de Psicólogos, 2010), de forma previa a la realización tanto de la entrevista como de las evaluaciones neuropsicológica, psicofisiológica y neuroestructural, se les informó a los participantes sobre el fundamento de dichas evaluaciones y se solicitó su consentimiento por escrito para participar en las distintas pruebas (para los consentimientos informados, véanse los Anexos III y IV). Todos los participantes incluidos en la segunda evaluación firmaron dicho consentimiento. Su participación fue remunerada con 10 euros por participar en la entrevista, 15 euros por someterse a las evaluaciones neuropsicológica y psicofisiológica iniciales y 30 por la segunda evaluación, y otros 30 euros por la prueba neuroestructural.

4.2.2 Evaluación

Tanto en la exploración neuropsicológica como en la psicofisiológica, los participantes fueron instados a no consumir alcohol u otras drogas al menos 12 horas antes de la evaluación y a no tomar parte en episodios de BD al menos en las 24 horas previas a la evaluación, para prevenir posibles efectos del consumo agudo y/o de abstinencia al alcohol. Asimismo, se les instruyó para no fumar o tomar té o café al menos 3 horas antes del experimento. Ambas evaluaciones se llevaron a cabo en la Facultad de Psicología de la Universidade de Santiago de Compostela. La evaluación neuroestructural, por su parte, se realizó en el Hospital Nuestra Señora de la Esperanza, también en Santiago de Compostela.

Evaluación neuroestructural

Para la obtención de las imágenes de la estructura cerebral (adquiridas únicamente en la fase de seguimiento), una submuestra de los participantes seleccionados en la segunda evaluación accedió a realizar una imagen por resonancia magnética (IRM) estructural por medio de un escáner Siemens de 1,5 Teslas (Siemens, Erlangen, Germany) para la obtención de imágenes de la estructura del encéfalo en T1. El escáner cerebral tenía una duración aproximada de 10 minutos, siendo la duración total de la sesión alrededor de 35 minutos. El objetivo del estudio era analizar las características estructurales del cerebro en jóvenes que mantenían un patrón BD de consumo de alcohol durante varios años. Para una descripción detallada del experimento, véase Doallo et al. (2014).

Evaluación neuropsicológica

La batería de exploración neuropsicológica empleada en el seguimiento se corresponde con la usada en la primera evaluación, salvo por la inclusión en la segunda fase de los subtest de Símbolos y Clave de Números de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III), en sustitución del subtest de Vocabulario, también de la WAIS-III, que solo se administró en la primera fase. El objetivo de la evaluación neuropsicológica era determinar el efecto de la trayectoria del patrón BD sobre el rendimiento neuropsicológico de los estudiantes universitarios. Las distintas pruebas empleadas junto con los procesos cognitivos que valoran cada una de ellas se resumen en la Tabla 2 y vienen recogidas de forma pormenorizada en Mota (2011).

Tabla 2. Batería de pruebas neuropsicológicas

<i>Funciones cognitivas</i>	<i>Pruebas</i>
Dominancia manual	<ul style="list-style-type: none"> • Inventario de Lateralidad de Edimburgo
Estimación del nivel intelectual premórbido	<ul style="list-style-type: none"> • Subtest de Vocabulario (WAIS-III)^a
Memoria declarativa episódica	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey • Subtest de Escenas (WMS-III) • Subtest de Textos (WMS-III)
Atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Atención D2 • Self-Ordered Pointing Test (SOPT) • Subtest de Dígitos (WAIS-III) • Subtest de Localización Espacial (WMS-III) • Subtest de Símbolos (WAIS-III)^b • Clave de números (WAIS-III)^b
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Fluidez Verbal: PMR y animales • Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WSCT) • Test de Juego de Iowa (IGT) • Subtest del Zoo (BADS) • Subtest de Búsqueda de Llaves (BADS)

^a Incluido únicamente en la primera evaluación.

^b Incluidos únicamente en la segunda evaluación.

Evaluación psicofisiológica

La exploración psicofisiológica se llevó a cabo en un laboratorio aislado eléctricamente y parcialmente insonorizado, con iluminación tenue, donde las condiciones ambientales estaban controladas y eran homogéneas para todos los sujetos.

Se realizó un registro electroencefalográfico a cada uno de los participantes mientras realizaban las distintas tareas. El dispositivo empleado era un equipo *BrainVision*, con amplificadores *BrainAmp* de 64 canales gestionados mediante el software *BrainVision Recorder* 1.0.5 y un gorro *EasyCap* con capacidad para 32 electrodos. Para el análisis del EEG y la obtención de los PEs se empleó el programa *Brain Vision Analyzer* 2.0.1. La programación y emisión de los estímulos se realizó por medio del programa *Presentation* 14.9 (*Neurobehavioral Systems*, inc.). Los estímulos se presentaban en una pantalla CRT de 22 pulgadas ubicada a 100 cm de distancia frente a los ojos de los participantes.

Dado que múltiples evidencias apuntan a que procesos cognitivos como la atención, la memoria de trabajo o el control inhibitorio se ven afectados por el consumo crónico y/o agudo de alcohol, en la primera evaluación se emplearon tareas que valoraban dichos procesos con el fin de determinar su posible afectación en jóvenes con un patrón BD. Estas tareas fueron las siguientes: tarea *oddball*, tarea *novelty oddball*, tarea *Go/NoGo*, test de ejecución continua y test de atención dividida. En la segunda fase del estudio, junto a estas cinco pruebas, se incluyó una tarea adicional, de memorización de caras y nombres, de forma que se valoraban también los procesos neurofisiológicos subyacentes a la codificación y aprendizaje/memorización de los pares asociados cara-nombre. Una breve descripción de las pruebas empleadas puede verse en la Tabla 3. Las dos tareas que se usaron para los estudios incluidos en la presente tesis doctoral (tarea *oddball* y tarea *Go/NoGo*) se describen con más detalle a continuación.

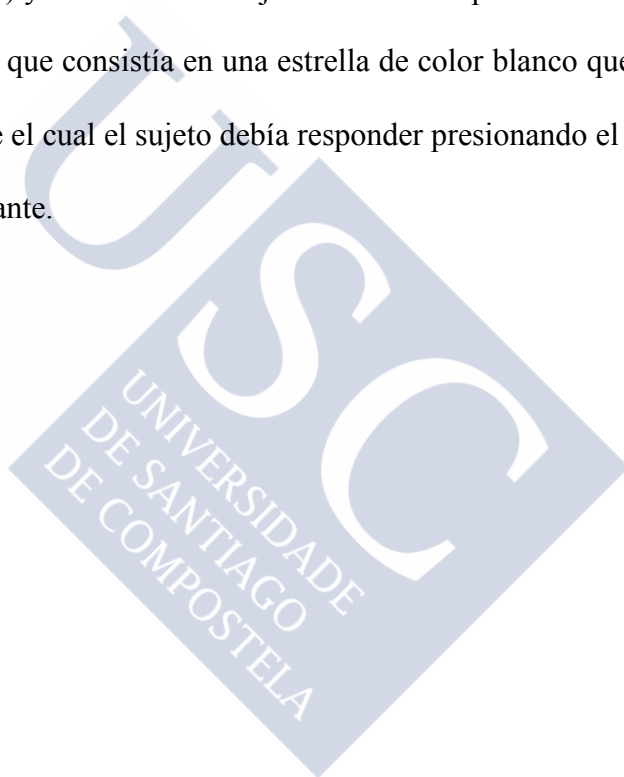
Tabla 3. Descripción de las pruebas empleadas durante el registro electroencefalográfico

<p><i>Prueba de Discriminación Visual (Oddball)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 estímulos visuales • Duración = 45 ms • Intervalo interestimular = 1000-1400 ms • Estímulos estándar (80%) = círculo blanco vertical → No respuesta • Estímulos <i>target</i> (20%) = estrella de color blanco → Respuesta • Procesos: Atención, memoria de trabajo y discriminación visual
<p><i>Prueba de Ejecución Continua</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 estímulos visuales: 63 figuras abstractas (no verbales) • Duración = 50 ms • Intervalo interestimular = 2500-2800 ms • Estímulos <i>no matching</i> (80%) = distinto al que le precede → No Respuesta • Estímulos <i>matching</i> (20%) = igual al que le precede → Respuesta • Procesos: Atención, memoria de trabajo y discriminación visual
<p><i>Prueba de Discriminación de Novedad Visual (Novelty Oddball)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 estímulos visuales • Duración = 70 ms • Intervalo interestimular = 1000-1400 ms • Estímulos estándar (80%) = barra blanca vertical → No respuesta • Estímulos distractor (10%) = distintos símbolos novedosos → No respuesta • Estímulos <i>target</i> (10%) = barra blanca vertical con 3° de inclinación → Respuesta • Procesos: Atención involuntaria y discriminación visual
<p><i>Prueba Go/NoGo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 140-160 estímulos E visuales: figuras geométricas con interferencia color-forma • Duración = 50 ms • Intervalo interestimular = 1000-1400 ms • Estímulos <i>Go</i> (50%) = cuadrado azul o círculo verde → Respuesta • Estímulos <i>No Go</i> (50%) = cuadrado verde o círculo azul → No Respuesta • Procesos: Discriminación visual y control inhibitorio
<p><i>Prueba de Atención Dividida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Igual que la tarea de ejecución continua pero con un intervalo interestimular menor (900-1500 ms) y con una tarea auditiva simultánea: memorizar la biografía de un personaje histórico que se narra por los auriculares al mismo tiempo que responde cada vez que aparecen dos estímulos iguales de forma consecutiva • Procesos: Los mismos que en la prueba de ejecución continua pero con división de recursos atencionales
<p><i>Prueba de Memorización Caras/Nombres</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 108 caras anónimas (50% mujeres) junto a 108 nombres propios comunes (50% mujeres) • Duración = 1500 ms (cara + nombre), 2000 ms (interrogante para dar respuesta) • Intervalo interestimular = 3500-4500 ms (fase de memorización); 1500-2500 ms (fase de recuerdo) • Procesos: Codificación, aprendizaje/memorización y recuerdo

Tarea Oddball

Esta es una tarea de discriminación visual bajo un paradigma de rareza (*oddball*), la cual se diseñó para estudiar los efectos del BD sobre el componente P3b, un componente frecuentemente alterado en los alcohólicos crónicos (Figura 1). Los estímulos presentados eran de dos tipos:

- Estímulo estándar, que consistía en un círculo blanco que se presentaba en la mayoría de los casos (el 80% de las veces) y ante el cual el sujeto no debía responder.
- Estímulo diana o *target*, que consistía en una estrella de color blanco que se presentaba sólo el 20% de las veces y ante el cual el sujeto debía responder presionando el botón izquierdo del ratón con su mano dominante.



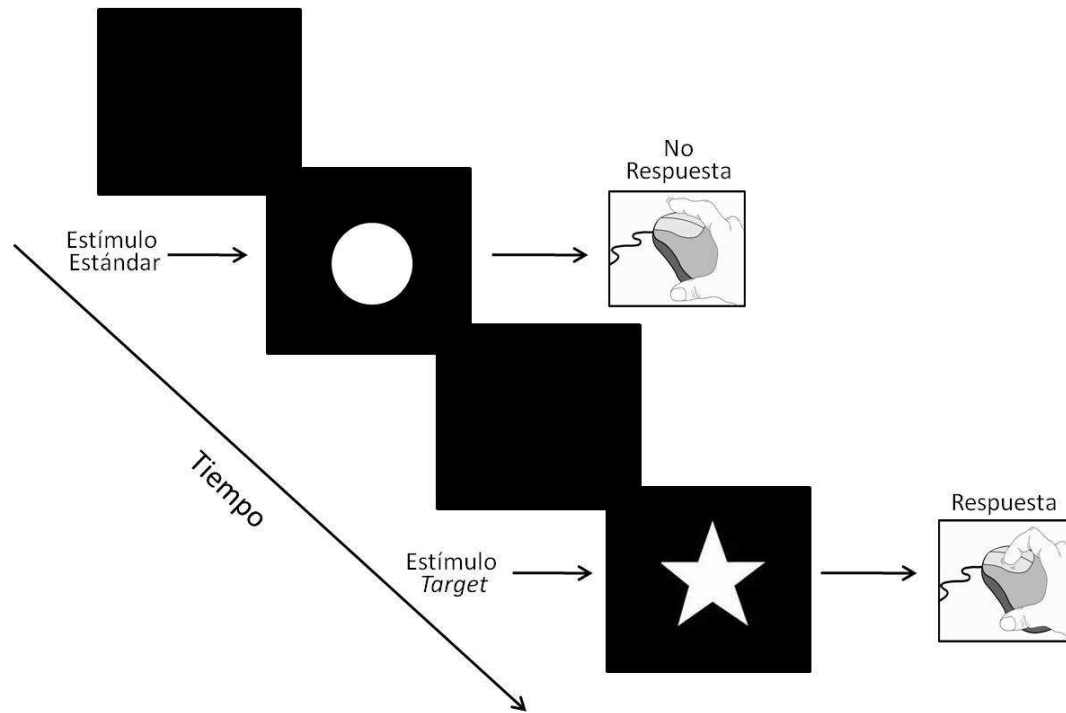


Figura 1. Representación esquemática de la tarea *oddball* visual. El 80% de las ocasiones se presenta en el centro de la pantalla un círculo blanco (el estímulo estándar) ante el cual el sujeto no debe responder, mientras que el 20% de las ocasiones se presenta una estrella de color blanco ante la cual el sujeto debe emitir una respuesta (pulsar un botón del ratón).

Se presentó un total aproximado de 150 estímulos (120 estándar y 30 target) en orden semialeatorio con la restricción de que en ningún caso se presentaban dos estímulos target consecutivos. La duración de los estímulos era de 45 mseg. y el intervalo interestímulos variable de 1000-1400 mseg. Se consideraron correctas las respuestas al target emitidas entre 100 y 1000 mseg. desde la presentación del estímulo.

A los participantes se les explicaba que la tarea, de una duración aproximada de tres minutos, consistía en atender a las figuras que se sucederían en el centro de la pantalla, ignorando el círculo, más frecuente, y prestando atención para responder ante la aparición de la estrella pulsando el botón del ratón lo más rápido posible pero con precisión. Se le indicaba

que debía mantener la vista fija en el centro de la pantalla y evitar movimientos, gestos o vocalizaciones. Tras asegurarse de la correcta comprensión de las instrucciones, se procedía a presentar la tarea.

Tarea Go/NoGo

Esta es una tarea de discriminación visual bajo un paradigma Go/NoGo mediante la cual se pretendía estudiar la respuesta neural ante procesos inhibitorios en los jóvenes BDs (Figura 2). Los estímulos presentados eran dos figuras geométricas (cuadrado y círculo) que podían aparecer de dos colores distintos (verde o azul). Se potenciaba de esta manera la dificultad de decisión y de inhibición de respuesta dado el alto grado de interferencia color-forma. Existía además una equiprobabilidad en los estímulos a los que se debía responder (estímulos Go) y a los que no se debía responder (estímulos NoGo). Por lo tanto:

- Los estímulos NoGo eran el cuadrado verde y el círculo azul, que se presentaban el 50% de las veces y ante los cuales el sujeto no debía responder.
- Los estímulos Go eran el círculo verde y el cuadrado azul, que se presentaban el 50% restante de las veces y ante los cuales el sujeto debía responder presionando el botón izquierdo del ratón con la mano derecha o izquierda según su dominancia manual.

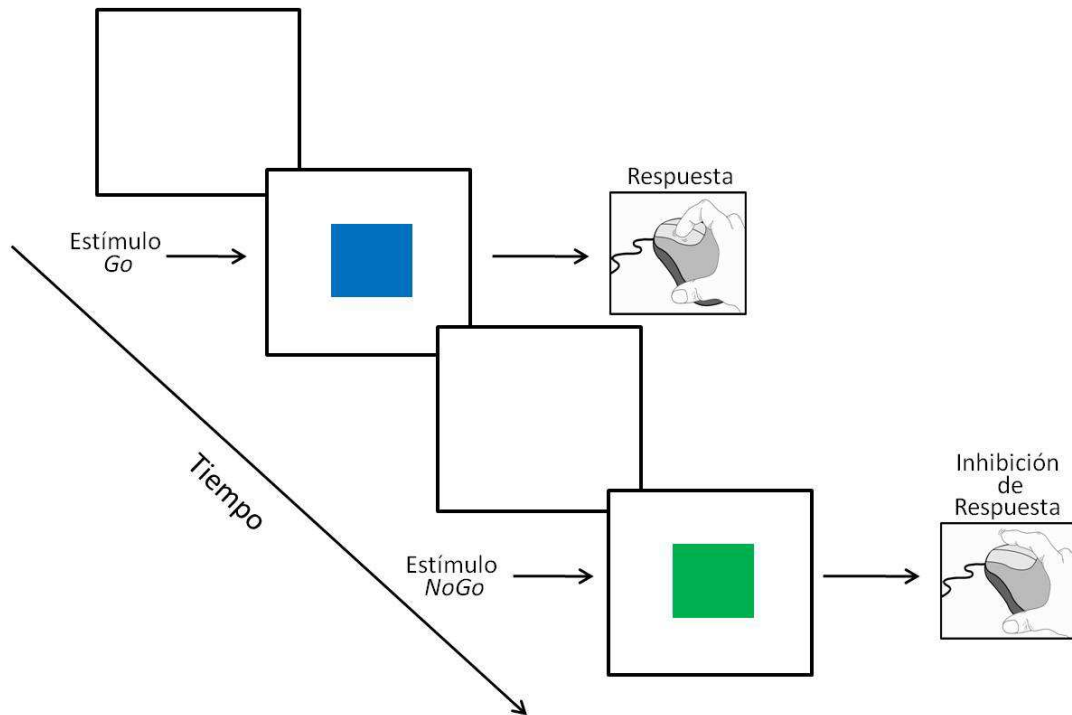


Figura 2. Representación esquemática de la tarea Go/NoGo. En esta tarea, el sujeto debe responder, pulsando un botón del ratón, cada vez que se presenta un estímulo Go (p.ej., un cuadrado azul) y evitar responder cuando se presenta un estímulo NoGo (p.ej., un cuadrado verde).

Se presentó un total aproximado de 140 estímulos (70 Go y 70 NoGo) en orden aleatorio. La duración de los estímulos era de 50 mseg. y el intervalo interestímulos variable de 1000-1400 mseg. Se consideraron correctas las respuestas a los estímulos Go emitidas entre 100 y 1000 mseg. desde la presentación del estímulo así como las inhibiciones (no respuestas) a los estímulos NoGo. Las respuestas a los estímulos NoGo fueron codificadas como falsas alarmas, mientras que la ausencia de respuestas a los estímulos Go se definieron como omisiones.

Las instrucciones dadas a los participantes eran atender, durante toda la tarea (de aproximadamente tres minutos de duración), a las figuras que se sucederían en el centro de la pantalla y responder, pulsando el botón del ratón, al cuadrado azul y al círculo verde y, por lo

tanto, no responder al cuadrado verde y círculo azul. Se les indicaba que debían mantener la vista fija en el centro de la pantalla y evitar movimientos, gestos o vocalizaciones, además de tratar de responder lo más rápido posible pero procurando no cometer errores. Una vez confirmada la comprensión de las instrucciones, se procedía a la presentación de la tarea.

4.3 ANÁLISIS DE DATOS

Para una descripción detallada de los parámetros de procesamiento de los datos de los PEs y de los diferentes tipos de análisis empleados para su tratamiento estadístico, así como de los resultados obtenidos, se remite al lector a los tres artículos (artículos 3, 4 y 5) de la parte empírica de la presente tesis doctoral. Los análisis realizados en las evaluaciones neuropsicológica y neuroestructural, que no forman parte de esta tesis, se pueden consultar en Mota (2011) y Doallo et al. (2014), respectivamente. Los métodos de análisis comunes a los tres estudios empíricos de esta tesis se resumen a continuación.

Datos Conductuales

De forma general, las variables relacionadas con la ejecución en las diferentes tareas fueron el tiempo de reacción (TR), el porcentaje de respuestas correctas y el porcentaje de falsas alarmas. El análisis de estas variables se llevó a cabo por medio de un análisis de varianza (ANOVA) de un factor.

Datos Electrofisiológicos

Para el análisis de los datos electrofisiológicos, se realizaron ANOVAs mixtos. Los factores incluidos en el análisis, si bien variaron ligeramente en función del estudio, fueron los siguientes:

- *Factores intersujeto*: Grupo (Control y BD) y Sexo (hombre, mujer).
- *Factores intrasujeto*: Momento de Evaluación (primera o segunda evaluación), Región (frontal, central y parietal) y Electrodo (frontal: F3-Fz-F4-FC3-FCz-FC4; central: C3-Cz-C4-CP3-CPz-CP4; y parietal: P3-Pz-P4-PO3-POz-PO4).

Las variables dependientes consideradas fueron los valores de latencia y amplitud de los componentes de los PEs analizados en cada caso. Estos valores fueron sometidos en alguno de los trabajos a análisis correlacionales y de regresión lineal. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Adicionalmente, también se utilizaron procedimientos de análisis topográfico a través de la técnica *exact low-resolution brain electromagnetic tomography* (eLORETA) (Pascual-Marquí, 2009; Pascual-Marquí et al., 2011).



5. ESTUDIOS EMPÍRICOS

5.1 ARTÍCULO 3

López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A.F. y Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism* 48, 464-471.

El objetivo de este estudio era examinar la actividad cerebral relacionada con los procesos de atención visual y de memoria de trabajo en jóvenes que habían mantenido un patrón BD durante al menos dos años. Este trabajo supone una continuación del estudio realizado desde nuestro grupo de investigación por Crego et al. (2012), quienes observaron que, aún en ausencia de diferencias a nivel conductual, los jóvenes BDs presentaban mayor amplitud del componente P3b durante una tarea *oddball* visual en comparación con jóvenes abstemios o bebedores ligeros. En el presente trabajo, un total de 31 sujetos control (abstemios o bebedores ligeros) y 26 BDs, parte de los cuales habían sido evaluados previamente en el estudio de Crego et al. (2012), realizaron una tarea *oddball* visual en dos ocasiones diferentes en un intervalo de dos años mientras se registraba su actividad electroencefalográfica. Se estudiaron la latencia y la amplitud del componente P3b de los PEs mediante un ANOVA mixto. Los resultados mostraron que la amplitud de P3b era significativamente mayor en los BDs en comparación con los controles y que esta diferencia

era más pronunciada tras dos años de mantenimiento del patrón BD. Asimismo, la mayor amplitud de P3b estaba asociada a un comienzo más temprano del consumo regular de alcohol así como a una mayor cantidad e intensidad de consumo. Estos resultados sugieren que los jóvenes BDs presentan anomalías en la actividad cerebral relacionada con los procesos atencionales y de memoria de trabajo, anomalías que experimentan un aumento tras dos años de mantenimiento del patrón BD. Esta actividad neural anómala podría estar reflejando el reclutamiento de recursos neurales adicionales relacionados con la atención y la memoria de trabajo que permitirían a los BDs realizar la tarea adecuadamente.

Véase en el siguiente enlace:

doi: [10.1093/alcalc/agt046](https://doi.org/10.1093/alcalc/agt046)



5.2 ARTÍCULO 4

López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F. y Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107, 1796–1808.

Aunque es bien sabido que el alcohol perturba los procesos de control inhibitorio, hasta la fecha de publicación del presente trabajo, ningún estudio había explorado los efectos del BD sobre la actividad cerebral asociada a los procesos de inhibición de respuesta en jóvenes con este patrón de consumo intensivo de alcohol. El propósito de este trabajo era estudiar el funcionamiento cerebral durante la ejecución e inhibición de respuesta en jóvenes que habían mantenido un patrón BD durante al menos dos años. Para ello, se registró la actividad electroencefalográfica de 48 sujetos (25 controles y 23 BDs) durante la realización de una tarea *Go/NoGo* en dos ocasiones en un intervalo de dos años. Se estudiaron los componentes P3-Go y P3-NoGo de los PEs mediante análisis de componentes principales (ACP) y la distribución topográfica de los mismos mediante el procedimiento *exact low-resolution tomography analysis* (eLORETA). Los resultados mostraron que los BDs presentaban mayor amplitud del componente P3-Go que los controles al inicio del estudio y también en el seguimiento (primera y segunda evaluación), así como mayor amplitud del componente P3-NoGo únicamente en la segunda evaluación. El análisis eLORETA reveló mayor actividad en el córtex frontal inferior derecho (CFId) durante la inhibición de respuesta en los BDs en comparación con los controles durante la segunda evaluación. Estos resultados sugieren que los jóvenes BDs manifiestan actividad neural anómala durante la ejecución y la inhibición de una respuesta, anomalías que aumentan con la persistencia del patrón BD. La

hiperactivación del CFId podría reflejar, a su vez, un mecanismo neurofuncional compensatorio que permitiría a los BDs realizar un control inhibitorio eficiente. Finalmente, esta actividad anómala podría constituir un antecedente neural de posteriores dificultades en el control de impulsos (y, por lo tanto, en el control sobre el consumo de alcohol) en jóvenes que mantienen un patrón BD durante varios años.

Véase en el siguiente enlace:

doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x



5.3 ARTÍCULO 5

López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S. y Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418.

En los últimos años, se han publicado diversos estudios mostrando las consecuencias negativas que el consumo intensivo de alcohol o BD tiene sobre el cerebro de los jóvenes y adolescentes. Sin embargo, los efectos del cese de este patrón de consumo sobre el funcionamiento cerebral no han sido todavía explorados. El objetivo de este trabajo era examinar la actividad cerebral durante la ejecución e inhibición de respuesta en los jóvenes universitarios en función de su trayectoria de consumo de alcohol (mantenimiento o abandono del patrón BD). Con este fin, se registró la actividad electroencefalográfica de 57 sujetos (25 controles, 22 BDs y 10 ExBDs) durante la realización de una tarea *Go/NoGo* en dos ocasiones en un intervalo de dos años. La amplitud de los componentes P3-Go y P3-NoGo de los PEs fue examinada mediante un ANOVA mixto. Los resultados mostraron que, tal y como ya se había evidenciado en López-Caneda et al. (2012), después de mantener un patrón BD durante al menos dos años, los jóvenes BDs presentaban una mayor amplitud del componente P3-NoGo que los controles. En cuanto a los Ex-BDs (quienes eran consumidores intensivos de alcohol al inicio del estudio pero no durante la fase de seguimiento), se puso de manifiesto que estos sujetos se encontraban en una posición intermedia entre los otros dos grupos, con mayor (aunque no significativa) amplitud de P3-NoGo que los sujetos control pero menor que los sujetos BDs. Además, la amplitud de P3-NoGo sobre la región frontal correlacionaba con un comienzo más temprano del consumo regular de alcohol así como con una mayor cantidad

y velocidad de consumo. Los análisis de regresión también mostraron que la edad de comienzo de consumo regular de alcohol y la velocidad de consumo predecían la amplitud de P3-NoGo. Estos resultados parecen sugerir que el patrón BD puede alterar el funcionamiento neural vinculado con la inhibición de respuesta y que el abandono de dicho patrón podría actuar como un freno sobre las anomalías neurales relacionadas con el control inhibitorio.

Véase en el siguiente enlace:

doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.009



6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de la presente tesis doctoral era determinar, por medio de la técnica de los PEs, la influencia de la trayectoria (mantenimiento o abandono) del patrón de consumo BD sobre la actividad cerebral vinculada a distintos procesos cognitivos en los estudiantes universitarios de entre 20 y 21 años. Con este objetivo como eje vertebral, en la presente discusión se integran los resultados y discusiones derivadas de los tres trabajos empíricos, emplazándolos, a su vez, dentro de la creciente, aunque todavía escasa, literatura científica sobre los efectos del consumo intensivo de alcohol en los jóvenes y adolescentes (véanse las dos revisiones incluidas en esta tesis).

6.1 ANOMALÍAS EN EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL ASOCIADAS AL MANTENIMIENTO DEL PATRÓN BD

El primero de los objetivos específicos de esta tesis era comprobar si las alteraciones en la actividad cerebral relacionadas con los procesos de atención visual y de memoria de trabajo observadas en la primera fase del estudio (cuando los jóvenes universitarios tenían entre 18 y 19 años) se mantenían, aumentaban o, por el contrario, revertían tras dos años de mantenimiento del patrón BD (cuando los jóvenes universitarios tenían entre 20 y 21 años). Los resultados derivados de la prueba *oddball* visual mostraron que los jóvenes que persistían

en el patrón BD durante al menos dos años presentaban un aumento significativo de las anomalías en el componente P3b de los PEs. Concretamente, los jóvenes BDs mostraban mayor amplitud del componente P3b en la región parietal durante la primera evaluación en comparación con los controles, diferencia que era más pronunciada y generalizada (pues incluía, además, la región central) tras dos años de mantenimiento del patrón.

El segundo de los objetivos específicos trató de determinar la influencia del consumo intensivo de alcohol sobre la actividad cerebral relacionada con los procesos de control inhibitorio en función de la trayectoria del patrón BD. Los resultados derivados de la tarea *Go/NoGo* mostraron una respuesta electrofisiológica anómala (mayor amplitud) en el componente P3-*Go* de los PEs en los jóvenes BDs en comparación con los controles al inicio del estudio (primera evaluación) y durante la fase de seguimiento (segunda evaluación). Asimismo, anomalías electrofisiológicas no observadas en la primera evaluación emergían en la fase de seguimiento, momento en que los BDs presentaban, en relación con sus pares control, mayor amplitud del componente P3-*NoGo*, asociado a hiperactividad del CFId, durante la inhibición de respuesta.

Como hemos visto, las anomalías neurofuncionales observadas en estos estudios se relacionan fundamentalmente con alteraciones en los componentes pertenecientes a la familia de la onda P300 (P3b, P3-*Go* y P3-*NoGo*), por lo que, antes de acometer la interpretación funcional y cognitiva que se deriva de estos resultados, se hace necesario abordar, aunque sea brevemente, los correlatos neurocognitivos frecuentemente asociados a estos componentes.

6.1.1 Correlatos neurocognitivos de P300

P300 es un componente positivo tardío que aparece entre los 250 y los 600 milisegundos, generalmente tras la presentación de un estímulo visual o auditivo (Polich, 2007). Existe un acuerdo general en que P300 no es un componente unitario, sino que representa la suma de la actividad de distintas áreas cerebrales (Bledowski et al., 2004; Linden, 2005). Es también frecuentemente aceptado que P300 se compone, a su vez, de al menos otros dos subcomponentes conocidos como P3a y P3b. La onda P3a presenta una distribución fronto-central y una latencia entre los 220 y los 280 ms. Este subcomponente ha sido propuesto como un indicador del cambio involuntario de la atención, pues aparece ante estímulos novedosos o inesperados con independencia de su relevancia para la tarea (Courchesne, Hillyard y Galambos, 1975; Rushby, Barry y Doherty, 2005). P3b, por su parte, tiene una distribución centro-parietal y una latencia mayor, normalmente comprendida entre los 300 y los 600 ms. El debate sobre el significado funcional exacto de este componente permanece abierto. Las teorías clásicas lo han relacionado bien con los mecanismos responsables de actualizar o revisar las representaciones de los estímulos en la memoria de trabajo (hipótesis de la “actualización del contexto”, de Donchin y Coles, 1988), o bien con el cierre del ciclo perceptivo (hipótesis del “cierre de contexto” o “cierre cognitivo”, de Verleger, 1988). Teorías más recientes han ligado el componente P3b con los procesos de categorización de estímulos o eventos que resultan relevantes para la tarea (Falkenstein, Hohnsbein y Hoormann, 1994; Kok, 2001). Desde esta última interpretación, la amplitud de P3b se vincula con los recursos atencionales invertidos en el proceso de categorización, entendiendo como tal el proceso que conduce a la decisión de si el estímulo externo es idéntico a la representación interna del estímulo *target* (el estímulo relevante para la tarea) (Kok, 2001). De este modo, la generación de P3b tendría lugar tras la comparación y

verificación de que los atributos del estímulo entrante son los mismos que los de la *plantilla* o representación interna que el sujeto tiene del *target*. Dado que, durante la categorización, el estímulo *target* debe ser previamente almacenado y posteriormente comparado con el estímulo externo, en este proceso se requiere, además de los recursos de tipo atencional, la implicación de la memoria de trabajo.

Si bien son múltiples los factores que pueden afectar a la cantidad de atención prestada a un estímulo (probabilidad de aparición, relevancia del estímulo, dificultad de la tarea, etc.), la amplitud de P3b parece estar determinada, al menos en parte, por la cantidad de recursos atencionales invertidos durante el proceso de categorización. De este modo, cuanto mayor es la atención conferida al estímulo, mayor es la activación de la red neural implicada en este proceso y, en consecuencia, mayor será la amplitud de P3b (Kok, 2001).

P3-Go, otro de los componentes estudiados en esta tesis doctoral, sería funcionalmente equivalente al componente P3b, si bien al primero se le denomina de este modo porque es evocado ante los estímulos *Go* (los estímulos relevantes para la tarea ante los que el sujeto debe emitir una respuesta) durante el paradigma *Go/NoGo*. P3-NoGo, por su parte, presenta una localización cerebral y unas características de aparición diferentes que lo hacen merecedor de una interpretación funcional distinta. Durante la condición *NoGo* (ver apartado 4.2.2 para una descripción detallada de la tarea) dos componentes principales han sido relacionados con los procesos de inhibición de respuesta: el componente N2-NoGo, una inflexión negativa que presenta su pico de amplitud en torno a los 200-300 ms y una distribución fundamentalmente fronto-central; y el componente P3-NoGo, una onda positiva con una distribución también fronto-central y cuya amplitud máxima se observa alrededor de los 300-600 ms (Eimer, 1993; Fallgatter y Strik, 1999; Kopp, Mattler, Goertz y Rist, 1996). Aunque N2-NoGo ha sido tradicionalmente vinculado con la inhibición de respuesta (Jodo y

Kayama, 1992; Kopp et al., 1996), evidencias más recientes relacionan este componente con los procesos de control o monitorización del conflicto (Bruin, Wijers y van Staveren, 2001; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg y Ridderinkhof, 2003; Donkers y van Boxtel, 2004; Yeung y Cohen, 2006). Con respecto a P3-*NoGo*, aunque también ha sido objeto de otro tipo de interpretaciones (ver, p. ej., Barry y Rushby, 2006; Verleger, Paehge, Kolev, Yordanova, y Jaskowski, 2006), la visión predominante en la actualidad relaciona directamente este componente con la supresión de una respuesta motora (Jonkman, Lansbergen, y Stauder, 2003; Randall y Smith, 2011; Huster, Enríquez-Geppert, Lavalée, Falkenstein, y Herrmann, 2013). En este sentido, diversos estudios han encontrado una estrecha relación entre la amplitud de P3-*NoGo* y los procesos de inhibición de respuesta, observándose un aumento en la amplitud de P3-*NoGo* cuanto más difícil o demandante es la inhibición (Bruin et al., 2001; Smith, Johnstone y Barry, 2007) —aunque este efecto puede invertirse si se supera determinado umbral de dificultad (Benikos, Johnstone y Roodenrys, 2013)—, cuanto mayores son los niveles de preparación de la respuesta (Smith, Johnstone y Barry, 2006) o cuando la inhibición se realiza con éxito en comparación con las inhibiciones fallidas (Liotti, Pliszka, Pérez, Kothmann y Woldorff, 2005; Overtoon et al., 2002; Schmajuk, Liotti, Busse y Woldorff, 2006). Estos resultados parecen sugerir que la amplitud de P3-*NoGo* se incrementa a medida que aumenta la cantidad de recursos cognitivos reclutados para inhibir la respuesta y que, por lo tanto, cuanto más intensa es la inhibición mayor será la amplitud de P3-*NoGo* (Yuan, He, Qinglin, Chen y Li, 2008).

6.1.2 Principales hipótesis en torno al significado funcional de los efectos del BD en los jóvenes

Una vez revisados los correlatos cognitivos de los componentes estudiados en la presente tesis doctoral, podemos ya trazar algunas líneas en torno a la interpretación de los resultados obtenidos en los estudios empíricos desarrollados en esta tesis.

Hipótesis neurocompensatoria

Los resultados de los tres trabajos empíricos realizados en esta tesis doctoral presentan una característica común: en todos ellos los jóvenes con un patrón de consumo intensivo de alcohol presentan mayores amplitudes en subcomponentes de la onda P300 (P3-Go, P3-NoGo y P3b) en comparación con los jóvenes abstemios o consumidores ligeros de alcohol. Tal y como acabamos de ver, los correlatos funcionales de estos componentes sugieren que una mayor amplitud se asocia, frecuentemente, a un incremento en los recursos neurales implicados en la realización de la tarea (Johnson, 1993; Kok, 2001; Yuan et al., 2008). Siguiendo esta línea argumental, la mayor amplitud observada en los jóvenes BDs en comparación con sus pares control podría ser un índice del empleo, por parte de los BDs, de recursos neurales adicionales relacionados con los procesos de inhibición (reflejado en la mayor amplitud de P3-NoGo) y los procesos de atención y memoria de trabajo (reflejado en la mayor amplitud de P3b y P3-Go). A su vez, a la vista de que, a pesar de las diferencias electrofisiológicas observadas, no se constataron diferencias a nivel conductual (ambos grupos presentaban un rendimiento similar en las dos tareas, *oddball* y *Go/NoGo*), esta mayor amplitud podría constituir un *mecanismo neurofuncional compensatorio* que permitiría a los BDs mantener un rendimiento similar al de los controles a pesar de que los sistemas neurales responsables de la ejecución de la tarea se encuentran comprometidos.

Recientes estudios con IRMf y EEG/PEs parecen avalar esta hipótesis neurocompensatoria. Así, a través de diferentes estudios de neuroimagen funcional se ha

constatado una mayor actividad neural relacionada con procesos cognitivos tales como la memoria de trabajo (Campanella et al., 2013; Schweinsburg, McQueen, Nagel, Eyster y Tapert, 2010; Schweinsburg, Schweinsburg, Nagel, Eyster y Tapert 2011; Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert, 2011; Squeglia, Pulido et al., 2012), el control inhibitorio (Wetherill, Squeglia, Yang y Tapert, 2013) o la toma de decisiones (Xiao et al., 2013; Worbe et al., en prensa) en los jóvenes con un patrón BD respecto de jóvenes abstemios o con bajo consumo de alcohol. La actividad compensatoria de redes fronto-parietales durante los procesos de memoria de trabajo parece ser un mecanismo empleado con relativa frecuencia en los jóvenes BDs (Schweinsburg et al, 2010, 2011; Squeglia, Pulido et al., 2012). Del mismo modo, la hiperactivación de regiones implicadas en el control inhibitorio resulta un proceso recurrente en estos sujetos (Wetherill et al., 2013; Worbe et al., en prensa). En el reciente estudio de Worbe y cols., los BDs presentaban mayor actividad en el CFI izquierdo que el grupo control. Esta hiperactivación estaba, a su vez, asociada a un decremento en las elecciones de alto riesgo en los jóvenes con consumo intensivo de alcohol, lo que sugeriría un reclutamiento adicional de los mecanismos de control inhibitorio en estos sujetos (Worbe et al., en prensa). Los resultados e interpretación de este estudio son coherentes con los resultados presentados en el artículo 4 de esta tesis (López-Caneda et al., 2012), en donde se observó una mayor actividad del CFI derecho ligada a los procesos de control inhibitorio en los BDs.

Conjuntamente, los estudios de neuroimagen funcional (aunque todavía escasos y, por lo tanto, preliminares) parecen indicar que el patrón de consumo BD durante la adolescencia y juventud puede conducir a cambios cerebrales de tipo compensatorio (mayor activación de los grupos neurales implicados en la resolución de la tarea o reclutamiento de regiones cerebrales adicionales) que facilitan una adecuada ejecución de la tarea.

Del mismo modo, diversos estudios electroencefalográficos que han examinado los PEs en la población de BDs apuntan también a mecanismos neurocompensatorios en los jóvenes con este patrón de consumo. Así, desde nuestro grupo de investigación, se ha informado de mayor amplitud de N2 en los BDs en comparación con los controles durante la realización de una tarea de ejecución continua, lo que parecía ser indicativo de un mayor “esfuerzo atencional” realizado por los jóvenes con consumo intensivo de alcohol en aras de una correcta ejecución de la tarea (Crego et al., 2009). Petit y cols., por su parte, también observaron diferencias en las amplitudes de los PEs entre los jóvenes con y sin un patrón de consumo BD. Concretamente, estos autores observaron mayores amplitudes del componente P100 en los BDs ante estímulos relevantes relacionados con el alcohol en comparación con estímulos neutros, lo que fue interpretado como un signo de procesamiento prioritario (mayor asignación de recursos atencionales) hacia los estímulos relacionados con el alcohol por parte de los BDs (Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012). Recientemente, dos estudios con PEs han constatado anomalías electrofisiológicas similares a las observadas por nuestro grupo de investigación en jóvenes BDs durante el desempeño de tareas análogas a las empleadas en los trabajos incluidos en esta tesis (Smith y Mattick, 2013; Watson, Sweeney y Louis, 2014). En el estudio de Smith y Mattick (2013), la presencia del patrón BD estaba asociada a un incremento en la amplitud de P3-*stop* (componente análogo a la P3-*NoGo*) ante las inhibiciones correctas en comparación con las inhibiciones fallidas durante la realización de una tarea *Stop-signal*. Según los autores, estos resultados sugerían el requerimiento de un mayor esfuerzo cognitivo por parte de los BDs para inhibir correctamente la respuesta (Smith y Mattick, 2013). Watson y cols. (2014), por su parte, replicaron y extendieron los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en la tarea *oddball* visual (Crego et al., 2012; López-Caneda, Cadaveira et al., 2013), ya que constataron la presencia de una mayor

amplitud de P3b, así como de P3a, en jóvenes universitarios con un patrón BD. Estos autores también informaron de una tendencia (no significativa) hacia una mayor amplitud de P3-*NoGo* en estos sujetos durante la inhibición de respuesta en la tarea *Go/NoGo* (Watson et al., 2014).

En conjunto, estos resultados sugieren la presencia de mayores amplitudes en algunos componentes de los PEs asociados a procesos de tipo atencional (P100, N2, P3a, P3b), de memoria de trabajo (P3b) y de control inhibitorio (P3-*NoGo*, P3-*stop*) en los jóvenes con consumo intensivo de alcohol, incrementos que se han interpretado como un mecanismo neurocompensatorio (asignación de recursos neurales adicionales) dirigido a mantener una ejecución conductual adecuada y equivalente a la de jóvenes sanos sin este patrón de consumo intensivo de alcohol.

Sin embargo, no todos los estudios electrofisiológicos realizados hasta la fecha sustentan la hipótesis neurocompensatoria. Algunos han observado el efecto opuesto al descrito hasta ahora, esto es, menor amplitud en algunos componentes de los PEs en los jóvenes BDs en relación con jóvenes con bajo consumo de alcohol. Así, dos estudios que examinaron los efectos del BD en los jóvenes informaron de una reducida amplitud de P3 en los BDs en relación con sujetos control (Ehlers et al., 2007; Maurage et al., 2012). Sobre la base de estos resultados, se sugirió que los BDs presentaban un patrón de anomalías electrofisiológicas similar al de los alcohólicos crónicos, quienes muestran reducidas amplitudes de P3 en comparación con sujetos control de la misma edad (véase, por ejemplo, Porjesz y Begleiter, 2003, para una revisión). No obstante, dado que una menor amplitud de P3 ha sido observada en hijos de alcohólicos sin historia personal de consumo de alcohol (Begleiter, Porjesz, Bihari y Kissin, 1984; Polich, Pollock y Bloom, 1994; Rodríguez Holguín, Porjesz, Chorlian, Polich y Begleiter, 1999), unido al hecho de que, al contrario que otros

componentes de los PEs, la amplitud de P3b no retorna a sus valores normales después de la abstinencia (Parsons, 1994; Fein y Chang, 2006), han conducido a la hipótesis de que estos déficits en la amplitud de P3 pueden preceder al desarrollo del alcoholismo y constituir, por lo tanto, un marcador de riesgo para el trastorno, antes que ser una consecuencia del mismo (para una revisión, véanse los trabajos de Porjesz et al., 2005 y Euser et al., 2012). En consonancia con esta interpretación, el estudio de Ehlers y cols., el cual incluía sujetos con historia familiar de alcoholismo, observó que la menor amplitud de P3b presente en los jóvenes BDs podía ser atribuida, al menos en parte, a la historia familiar de abuso o dependencia del alcohol en estos sujetos, constituyendo, por lo tanto, un marcador de vulnerabilidad al alcoholismo (Ehlers et al., 2007).

A su vez, el estudio de Maurage y cols. informó de menores amplitudes en los BDs en comparación con sus pares control, además de en P3b, en diversos componentes implicados en las distintas etapas del procesamiento cognitivo (Maurage et al., 2012). Sin embargo, el perfil de consumo de la muestra de BDs empleada en este estudio parece más acorde con los niveles de consumo de sujetos con abuso o dependencia del alcohol que con los criterios de cantidad, frecuencia e intensidad de consumo generalmente tomados como referencia para definir el patrón BD (NIAAA, 2004; Wechsler, Lee, Juo y Lee, 2000). Así, en el estudio de Maurage et al. (2012), al igual que en un estudio previo del mismo laboratorio (Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella, 2009), en donde se observaron demoras en las latencias de P100, N2 y P3b en los BDs similares a las informadas en alcohólicos crónicos (Campanella et al., 2009), los sujetos clasificados como BDs presentaban niveles de consumo equivalentes o incluso superiores a jóvenes con diagnóstico de TCA de otros estudios con PEs (168 UBEs al mes en los participantes definidos como BDs en el estudio de Maurage et al. (2012), frente a 95 y 50 UBEs al mes en sujetos diagnosticados con TCA evaluados por Fein

y Andrew (2011) y por Cuzen, Andrew, Thomas, Stein y Fein (2013), respectivamente). De este modo, resulta plausible que el perfil electrofisiológico de estos jóvenes considerados BDs fuese relativamente equivalente al de los sujetos con trastorno por abuso de alcohol a causa de las elevadas cantidades de alcohol consumido, muy superiores a las registradas en otros estudios –tanto electrofisiológicos como de neuroimagen- con jóvenes BDs (Crego et al., 2009; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral et al., 2014; Schweinsburg et al., 2010, 2011; Squeglia et al., 2012; Smith y Mattick, 2013; Watson et al., 2014; Wetherill et al., 2013), en los que la neurocompensación (incremento de los recursos neurales dedicados a la realización de la tarea) parece ser un resultado común.

Por otra parte, la neurocompensación no parece ser un mecanismo exclusivo de los BDs, sino que es un proceso relativamente común en poblaciones de carácter clínico. Así, por citar sólo algunos ejemplos, los alcohólicos crónicos que mantienen un rendimiento conductual comparable al de los controles presentan también mecanismos compensatorios en forma de hiperactividad neural ante tareas que implican memoria de trabajo (Desmond et al., 2003), lenguaje (Chamraud-Guillermo et al., 2009) o control inhibitorio (Pfefferbaum et al., 2001). Durante el envejecimiento, las personas mayores muestran frecuentemente un reclutamiento de regiones cerebrales adicionales que se ha atribuido a un intento de compensar la menor eficiencia de procesamiento en regiones neurales relevantes para la tarea (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 2004; Gutchess et al., 2005; Lorenzo-López, Amenedo, Pascual-Marquí y Cadaveira, 2008). Del mismo modo, durante las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer, es frecuente la activación de áreas cerebrales adicionales para compensar los primeros déficits atribuibles al proceso degenerativo del trastorno (Chen et al., 2011; Grady et al., 2003; Guedj et al., 2009; Han, Bangen y Bondi, 2009; Luckhaus et al., 2008). Este reclutamiento compensatorio también ha sido observado en pacientes postquirúrgicos,

isquémicos o con diferentes tumores cerebrales (Desmurget, Bonnetblanc y Duffau, 2007; Duffau et al., 2003; Heiss, Thiel, Kessler y Herholz, 2003; Rosen et al., 2000).

En definitiva, estos resultados parecen apuntar hacia anomalías neurofuncionales en los jóvenes y adolescentes con un patrón BD, anomalías que se expresarían en forma de actividad compensatoria (hiperactivación) orientada probablemente a contrarrestar el menor rendimiento de algunas regiones cerebrales con el fin de mantener una ejecución conductual equivalente a la de los sujetos sin consumo intensivo de alcohol. Dado que, tal y como muestran los estudios 3 y 4 de esta tesis doctoral, la persistencia o mantenimiento de este patrón de consumo conlleva un incremento en los recursos neurales implicados en la ejecución de la tarea (López-Caneda, Cadaveira et al., 2013) así como la aparición de nuevas anomalías en el funcionamiento neural (López-Caneda et al., 2012), resulta factible suponer que, si este patrón de consumo intensivo se intensifica y/o se mantiene a largo plazo, el cerebro podría no ser capaz de compensar el déficit subyacente y, consecuentemente, resulte en un reducido funcionamiento neural y en deficiencias en el rendimiento conductual (ver figura 3). Los trabajos que actualmente se están llevando en nuestro laboratorio en jóvenes adultos con al menos siete años de mantenimiento del patrón BD tratarán de dar respuesta a estas hipótesis.



Figura 3. Representación esquemática de la hipótesis neurocompensatoria asociada al patrón BD en el córtex frontal inferior. A) La mayor actividad de grupos neurales implicados en la resolución de la tarea (representado en rojo) -o el reclutamiento de regiones cerebrales adicionales- compensaría la menor actividad o menor rendimiento neural (representado en azul) de otras regiones involucradas en la resolución de la tarea (p.ej., la inhibición de respuesta). B) Si el patrón BD se mantiene, a largo plazo podría inducir afectación o muerte celular a través de mecanismos de excitotoxicidad o neuroinflamación (véase apartado 6.1.3) de tal modo que el cerebro ya no pueda compensar la hipoactivación o menor rendimiento neural y ello derive en un reducido funcionamiento cerebral y un más bajo rendimiento conductual (p.ej., reducida capacidad de inhibición de respuesta).

Hipótesis del retraso/enlentecimiento en el neurodesarrollo

A raíz de los recientes resultados derivados de los estudios con IRM estructural en jóvenes BDs (Doallo et al., 2014; Howell et al., 2013; Squeglia, Sorg et al., 2012), ha surgido una interpretación alternativa en torno a los efectos del BD sobre el funcionamiento cerebral que tiene que ver con los cambios neuromadurativos que ocurren a lo largo de la adolescencia y el comienzo de la edad adulta.

Tal y como hemos visto en la parte introductoria así como en el artículo 1 de esta tesis, durante la adolescencia y adultez temprana el cerebro experimenta cambios significativos a nivel estructural y funcional. Buena parte de estos cambios tienen lugar en regiones corticales como el CPF, el córtex parietal posterior o el córtex temporal inferior, regiones que presentan un patrón de maduración más tardío que el resto de la corteza cerebral (Fuster, 2002; Gogtay

et al., 2004). Junto a la mielinización, uno de los cambios más significativos que acaecen durante este periodo es el conocido como reorganización sináptica, esto es, la poda o eliminación de ciertas conexiones escasamente usadas y la potenciación o fortalecimiento de aquellas que son empleadas con frecuencia (Giedd et al., 1999; Sowell, Thompson, Tessner, y Toga, 2001). Este proceso implica un descenso gradual en la cantidad total de sinapsis y, en consecuencia, del volumen cerebral. El refinamiento de las redes corticales observado en esta etapa se ha relacionado con el aumento en la eficiencia neural, esto es, con la transición desde una mayor y más difusa actividad neural hacia una menor y más focalizada activación cortical (Casey et al., 1997; Durston y Casey, 2006; Finn, Sheridan, Kam, Hinshaw y D'Esposito, 2010; Gaillard et al., 2000).

La mejora en la eficiencia neural ligada al refinamiento sináptico, conjuntamente con el proceso de mielinización, subyacen a la mejora progresiva de las funciones cognitivas que tienen lugar a lo largo de la infancia hasta alcanzar la edad adulta (Casey et al., 2000; Silveri et al., 2006; Yurgelun-Todd, 2007). Así, numerosos estudios han constatado como, a medida que el CPF y otras áreas de orden superior se desarrollan, funciones cognitivas como el control inhibitorio, la memoria de trabajo o la toma de decisiones experimentan mejoras significativas (Hooper et al., 2004; Luna, Garver, Urban, Lazar y Sweeney 2004; Luna y Sweeney, 2004; McAuley y White, 2011; Tamm, Menon y Reiss, 2002), observándose que cuanto menor es el espesor cortical en estas regiones mejor es el funcionamiento cognitivo (Karama et al., 2011; Sowell, Thompson y Toga, 2004; Squeglia, Jacobus, Sorg, Jernigan y Tapert, 2013). Estas mejoras, además, van frecuentemente unidas a una progresiva reducción en la actividad del CPF y otras áreas corticales encargadas de esos procesos cognitivos (Booth et al., 2003; Casey et al., 1997; Somerville, Hare y Casey, 2011).

Teniendo en cuenta que, tal y como hemos mencionado anteriormente, la amplitud de los PEs se ha vinculado con la cantidad de recursos neurales dedicados a la realización de la tarea (Johnson, 1993; Kok, 2001; Yuan et al., 2008), las diferencias en los valores de amplitud entre los jóvenes BDs y los jóvenes abstemios o con bajo nivel de consumo de alcohol en los distintos componentes de los PEs estudiados en esta tesis podrían estar relacionadas con una *menor eficiencia neural* en los jóvenes BDs (más recursos neurales son dedicados para la realización de la tarea) que se vería reflejada en el electroencefalograma como una mayor amplitud de los PEs en estos sujetos.

La noción de que el BD puede perturbar los procesos de poda sináptica y, por lo tanto, alterar la eficiencia neural, ha encontrado un apoyo empírico reciente en dos estudios con IRM estructural. Tanto Squeglia, Sorg et al. (2012) como Doallo et al. (2014) observaron un mayor espesor cortical en áreas frontales en los jóvenes con un patrón BD en relación con los controles². Sobre la base de estos resultados, ambos grupos sugirieron una relación entre mayor espesor cortical y menor neurodesarrollo (menor poda sináptica) a causa del consumo intensivo de alcohol. Esta anomalía estructural en el neurodesarrollo estaba, a su vez, asociada a un menor rendimiento en diversos test neuropsicológicos que evaluaban los procesos de atención, memoria de trabajo e inhibición, lo que parece aportar un soporte adicional a la hipótesis del retraso en el desarrollo cerebral en los BDs.

Por lo que respecta a nuestros resultados, este mayor espesor cortical en áreas frontales en los BDs podría haber conducido a la mayor amplitud en el componente P3-*NoGo* (de origen esencialmente frontal; véase, por ejemplo, Fallgatter et al., 1999) observada en estos

² Cabe destacar que en el estudio de Squeglia, Sorg et al. (2012), en contra de lo hipotetizado inicialmente, los varones BDs presentaban menor espesor cortical en la región frontal (esto es, un mayor grado de neuromaduración) que los varones control. Sin embargo, de acuerdo con los autores, dado que los varones BDs eran significativamente mayores que sus pares control, era previsible que los primeros mostrasen mayor neurodesarrollo que los segundos.

sujetos en los dos estudios realizados con la tarea *Go/NoGo* (López-Caneda et al., 2012; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral et al., 2014). La ausencia de estudios sobre los efectos neuroestructurales del BD en otras regiones de interés como la unión temporo-parietal –región también en desarrollo durante la etapa adolescente (Fuster, 2002; Gogtay et al., 2004) y que parece contribuir a la generación del componente P3b (Horovitz, Skudlarski y Gore 2002; Knight, Scabini, Woods y Clayworth 1989; Polich, 2004)- no nos permite determinar las posibles causas de la mayor amplitud de P3b observada en los BDs. Sin embargo, al hilo de esta hipótesis de enlentecimiento en el neurodesarrollo, sería posible que mecanismos similares (reducida poda sináptica) tengan lugar en las regiones involucradas en la generación de este componente, si bien son necesarios estudios dirigidos a examinar estas regiones de interés para comprobar esta hipótesis.

Un apoyo adicional a la hipótesis del retraso neuromadurativo proviene del reciente estudio neuroestructural de Howell y cols. quienes, tras observar mayor volumen en el estriado ventral en los BDs en comparación con los controles, interpretaron nuevamente estos resultados en términos de una relativa inmadurez neuroanatómica en esta población de consumidores intensivos de alcohol (Howell et al., 2013).

En definitiva, los jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD podrían exhibir una reducida eficiencia neural debida al retraso neuromadurativo de regiones todavía en desarrollo durante la adolescencia y comienzos de la edad adulta, que conduciría a una alterada (mayor) amplitud de los PEs y se asociaría con menor rendimiento cognitivo en algunas tareas neuropsicológicas (ver figura 4). Sin embargo, son necesarios nuevos estudios de tipo estructural y funcional para clarificar los patrones de desarrollo seguidos por los jóvenes con un patrón BD y cómo estos patrones anómalos podrían conducir a las alteraciones neurofuncionales observadas en estos sujetos.

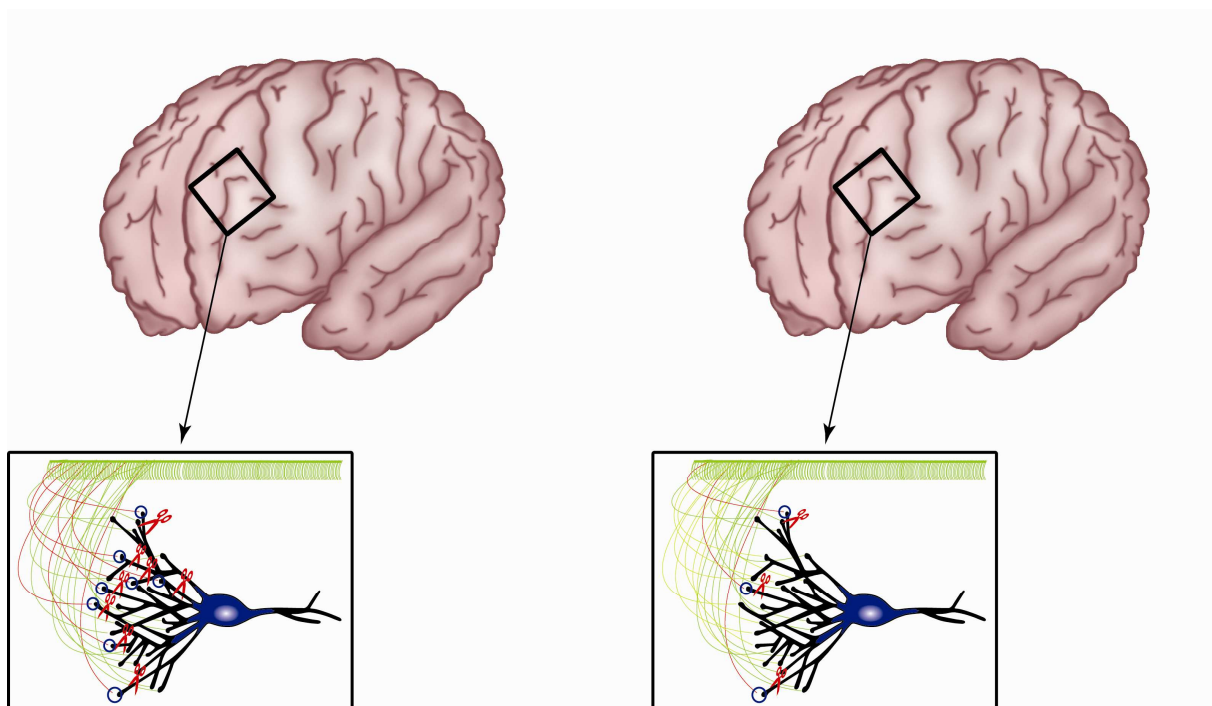


Figura 4. Representación esquemática del proceso de poda sináptica en el córtex prefrontal dorsolateral. A) Durante el desarrollo normal, tiene lugar la poda o eliminación de aquellas conexiones escasamente usadas y la potenciación o fortalecimiento de las conexiones que se emplean con más frecuencia, proceso que implicaría un aumento en la eficiencia neural. B) Los jóvenes con un patrón BD podrían presentar un retraso neuromadurativo reflejado en una menor poda sináptica (y, por lo tanto, en un mayor volumen cortical) que implicaría una reducida eficiencia neural y, en consecuencia, una mayor asignación de recursos neurales para la realización de la tarea.

6.1.3 Posibles mecanismos subyacentes al daño cerebral asociado al consumo intensivo de alcohol durante la adolescencia y juventud

Aunque son necesarios estudios de otro tipo para dilucidar los mecanismos subyacentes a las anomalías electrofisiológicas observadas en los jóvenes BDs en relación con sus pares control, pueden proponerse algunas hipótesis sobre la base de estos resultados.

Un milímetro cúbico de sustancia gris contiene entre 35 y 75 millones de neuronas –y casi el doble de células gliales- (Lenroot y Giedd, 2006; Pakkenberg y Gundersen, 1997) y en torno a 500.000 millones de sinapsis (Scheff, Price y Sparks, 2001). De este modo, no es de extrañar que incluso pequeñas diferencias en el volumen cortical y/o la organización sináptica

puedan conllevar cambios significativos en el funcionamiento neural. Es sabido que el consumo excesivo de alcohol conduce a cambios compensatorios en los sistemas de neurotransmisión, fundamentalmente en el glutamatérgico (donde el alcohol actúa reduciendo su actividad excitatoria) y el GABAérgico (donde el alcohol interviene aumentando su actividad inhibitoria) (Valenzuela, 1997; Oscar-Berman y Marinkovic, 2003). Una vez que se deja de consumir alcohol (por ejemplo, durante los periodos de abstinencia típicos del patrón BD) tiene lugar un “efecto rebote” caracterizado por una hiperactivación glutamatérgica que puede resultar en muerte celular por excitotoxicidad (Tsai y Coyle, 1998; Stephens y Duka, 2008). Este efecto rebote permite explicar por qué los alcohólicos crónicos abstinentes con múltiples episodios de retirada muestran déficits en la estructura y funcionamiento cerebral más severos que los alcohólicos sin episodios previos de desintoxicación (véase Duka y Stephens, 2014, para una reciente revisión). Bajo este prisma, es posible que los jóvenes BDs, quienes llevan consumiendo alcohol durante menos tiempo y en menores cantidades que los sujetos alcohólicos, presenten una muerte celular (inducida por este efecto rebote) comparativamente menor aún cuando el funcionamiento sináptico de ciertas regiones cerebrales pueda estar ya comprometido. Estas alteraciones en el funcionamiento sináptico no conducirían a alteraciones inmediatas en la conducta ya que los mecanismos neurocompensatorios permitirían un rendimiento adecuado y ocultarían el posible déficit subyacente. Sin embargo, estos mecanismos compensatorios, tal y como hemos expuesto en esta tesis, podrían evidenciarse mediante las técnicas neurofuncionales (por ejemplo, por medio del EEG o la IRMf).

Otra posibilidad, propuesta desde la perspectiva del retraso neuromadurativo (Squeglia, Sorg et al., 2012), es que el consumo intensivo de alcohol pueda interferir (reducir) la poda sináptica al alterar el normal funcionamiento de los receptores NMDA del glutamato,

cuya actividad resulta crucial en el proceso de eliminación y fortalecimiento de las conexiones cerebrales (Nesic y Duka, 2013; Stoneham, Sanders, Sanyal y Dumas, 2010). En la actualidad, no obstante, se carece de los datos suficientes que puedan confirmar o refutar esta interpretación.

Finalmente, otros autores han propuesto que los daños provocados por el patrón BD en el cerebro adolescente se derivan de mecanismos de neuroinflamación que afectan de forma preferente a las áreas en desarrollo, alterando así el proceso natural de neuromaduración (para una revisión véase Guerri y Pascual, 2010). En apoyo de esta hipótesis se encuentran los resultados de varios estudios recientes que han comprobado que el BD provoca un incremento en la liberación de mediadores proinflamatorios, como la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) o la óxido-nítrico-sintasa inducible (iNOS) (Pascual et al., 2007; Sripathirathan, Brown, Neafsey y Collins, 2009; Ward, Lallemant y de Witte, 2009), mediadores que ya han sido observados en otros trastornos como la isquemia cerebral, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer así como en el alcoholismo crónico (Giovannini et al., 2003; Hunot y Hirsch, 2003; Vallés, Blanco, Pacual y Guerra, 2004).

En cualquier caso, todas estas hipótesis son todavía especulativas y requieren de más estudios dirigidos a explorar de forma específica los efectos neuroquímicos y neurofisiológicos ejercidos por el alcohol, en general, y por el BD, en particular.

6.2 IMPLICACIONES DEL CESE DEL PATRÓN BD EN EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL

El otro gran objetivo de esta tesis doctoral se fundamentaba en determinar las consecuencias del patrón BD sobre el funcionamiento cerebral de los jóvenes que, tras varios años manteniendo este patrón de consumo, abandonaban la práctica del consumo intensivo de alcohol. Aunque la generalización de los datos está claramente limitada por el escaso número

de participantes que fueron incluidos finalmente en la muestra de Ex-BDs (10 sujetos) – limitaciones que no permitieron llevar a cabo el estudio de este fenómeno en la otra de las pruebas estudiadas en esta tesis (la tarea *oddball*)-, los resultados confirmaron la segunda de las hipótesis planteadas al inicio del estudio: los jóvenes que abandonaron el patrón BD se encontraban en una posición intermedia entre los grupos control y BD, pues presentaban mayor amplitud en el componente relacionado con la inhibición de respuesta (P3-*NoGo*) en comparación con los controles, pero menor que los sujetos que persistían en este patrón de consumo intensivo de alcohol. Estos hallazgos parecen sugerir que un patrón BD de consumo de alcohol puede alterar el funcionamiento neural asociado a la inhibición de respuesta y que el abandono de dicho patrón podría actuar como un freno sobre las anomalías neurales relacionadas con los procesos de control inhibitorio.

La ausencia de estudios de tipo neurofuncional (ya sean electrofisiológicos o de neuroimagen) en torno al cese del BD no nos permite comparar de forma directa nuestros resultados con otras fuentes. Recientemente, sin embargo, se han publicado dos estudios neuropsicológicos que exploraron los efectos del abandono del consumo intensivo de alcohol en los jóvenes y adolescentes (Mota et al., 2013; Winward, Hanson, Bekman, Tapert y Brown, 2014). El primero de ellos, realizado por nuestro grupo de investigación, compartía parte de la muestra utilizada en nuestro estudio sobre los Ex-BDs y sus observaciones (aunque centradas en otros procesos cognitivos) fueron relativamente similares a las nuestras. Así, mientras que el mantenimiento del BD durante más de dos años estaba asociado a una menor memoria episódica verbal y a un más bajo control de la respuesta –medidos mediante el subtest de memoria lógica de la *Wechsler Memory Scale-III* (WMS-III) y por la *Self-Ordered Pointing Task* (SOPT), respectivamente- en comparación con el grupo control, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los BDs y los Ex-BDs ni entre los

controles y los Ex-BDs. Es decir, al igual que en nuestro estudio, los Ex-BDs se encontraban en una posición intermedia entre los dos extremos, el grupo control y el grupo BD, por lo que, nuevamente, parece que el abandono de este patrón ejerce de freno, en este caso, sobre las alteraciones en los procesos de memoria verbal y control de respuesta (Mota et al., 2013).

El estudio de Winward y cols. parece seguir la misma línea de resultados. En este trabajo, los participantes que presentaban un patrón de consumo intensivo de alcohol se mantuvieron abstinentes de forma voluntaria durante un periodo de cuatro semanas. La exploración neuropsicológica en tres momentos diferentes (al inicio, dos semanas después y a las cuatro semanas del comienzo del estudio) determinó que, si bien los adolescentes con este patrón de consumo de alcohol mejoraban su rendimiento en habilidades visoespaciales, lenguaje, inhibición, memoria prospectiva y memoria verbal, su nivel de ejecución no alcanzaba los niveles presentados por los jóvenes abstemios o con escaso consumo de alcohol, pues seguían mostrando un menor rendimiento en las tareas que valoraban estas funciones cognitivas (con la excepción de las habilidades visoespaciales) tras cuatro semanas de abstinencia sostenida (Winward et al., 2014). Es decir, el abandono del BD servía de freno e incluso daba lugar a mejoras significativas en el rendimiento neurocognitivo, si bien el nivel de ejecución de los BDs seguía estando por debajo del de aquellos jóvenes que no presentaban este patrón de consumo.

En adultos con consumo crónico de alcohol, múltiples estudios han mostrado que, después de un periodo de abstinencia, existe una cierta recuperación tanto en el funcionamiento y la estructura cerebral como en el rendimiento en diversos test neuropsicológicos (Bartsch et al., 2007; Cadaveira, Corominas, Rodríguez Holguín, Sánchez-Turet y Grau, 1994; Colrain et al., 2012; Fein, Torres, Price y Di Sclafani, 2006; Johnson-Greene et al., 1997; O'Neill, Cardenas y Meyerhoff, 2001; Rosenbloom et al., 2007; Sullivan

y Pfefferbaum, 2005). Asimismo, un estudio con ratas expuestas a un patrón similar al BD informó de una recuperación total de las anomalías en la estructura cerebral inducidas tras un episodio de BD (Zahr et al., 2010), si bien otros estudios en modelos animales han mostrado que algunas alteraciones cognitivas y neuroquímicas se mantienen a largo plazo (Coleman et al., 2011; White, Ghia, Levin y Swartzwelder, 2000). Los escasos estudios con jóvenes Ex-BDs no permiten aclarar si el abandono del BD restituye por completo el funcionamiento tanto neurofisiológico como neurocognitivo a largo plazo. De nuevo, se requieren estudios de tipo longitudinal que abarquen periodos de tiempo más amplios para clarificar si los efectos del BD revierten totalmente o si, por el contrario, el perfil neurofuncional y cognitivo previo a la presentación de este patrón nunca llega a restablecerse por completo. Esperamos que los estudios longitudinales que estamos llevando a cabo en la actualidad, que abarcan desde los 18 hasta los 25 años de edad, aporten nueva luz a esta cuestión.

En definitiva, nuestros resultados sugieren que el abandono del patrón BD puede conducir a un freno en las anomalías neurofuncionales relacionadas con los procesos de control inhibitorio. Esto es, una vez que el consumo intensivo de alcohol cesa, se contiene la progresión de las anomalías en el funcionamiento cerebral observadas en aquellos que persisten en este patrón de consumo. Sin embargo, como ya hemos mencionado más arriba, la ausencia de estudios de réplica de nuestros resultados, unido al reducido tamaño de la muestra, nos obliga a ser cautos a la hora de interpretar y extrapolar estos hallazgos.

7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

7.1 EL DILEMA DEL HUEVO O LA GALLINA

En lo concerniente a si las anomalías neurofuncionales observadas en los jóvenes BDs son el resultado del consumo intensivo de alcohol o un factor de vulnerabilidad previo al comienzo del BD, es éste un problema claramente no resuelto a día de hoy en la literatura científica relativa a esta temática, problema que el diseño cuasi-experimental de esta tesis doctoral no permite resolver. Sin embargo, dada la naturaleza longitudinal de nuestros estudios y los resultados observados en ellos, junto con los hallazgos obtenidos desde otros trabajos longitudinales, podemos trazar algunas líneas que ayuden a clarificar esta problemática.

Hasta donde nosotros sabemos, únicamente dos estudios de neuroimagen funcional (ambos autoría del grupo de Tapert y cols.) han abordado directamente esta cuestión (Squeglia, Pulido et al., 2012; Wetherill et al., 2013). Sus resultados parecen apuntar en ambas direcciones: 1) a una actividad neural diferencial *previa* al inicio del consumo de alcohol (con menor actividad en regiones fronto-parietales en los BDs), lo cual podría constituir un factor de riesgo para el posterior abuso de alcohol; y 2) a diferencias en el funcionamiento cerebral que emergen como *consecuencia* del patrón BD (con mayor actividad en regiones fronto-parietales en los BDs). Es decir, los futuros BDs de estos estudios presentaban ya diferencias en el funcionamiento cerebral (hipoactivación fronto-parietal) antes de iniciarse en este patrón

de consumo, diferencias que podrían hacer a estos sujetos más propensos o vulnerables al consumo intensivo de alcohol. A su vez, el BD parece inducir anomalías neurofuncionales de tipo compensatorio (hiperactivación fronto-parietal) en los jóvenes y adolescentes que llevan un tiempo consumiendo alcohol de forma intensiva.

Dos estudios neuropsicológicos estudiaron las habilidades en la toma de decisiones (medida en ambos trabajos a través de la *Iowa Gambling Task*) con el ánimo de comprobar si esta habilidad cognitiva podía predecir prospectivamente el consumo intensivo de alcohol en los jóvenes y adolescentes (Xiao et al., 2009; Goudriaan, Grekin y Sher, 2011). Los resultados de ambos estudios constataron que una pobre toma de decisiones era predictora del consumo intensivo de alcohol uno (Xiao et al., 2009) y dos (Goudriaan et al., 2011) años después de la valoración inicial de esta función ejecutiva. De este modo, el menor rendimiento en el IGT observado en otros estudios con BDs (Johnson et al., 2008; Mullan, Wong, Allom y Pack, 2011) no puede ser atribuido totalmente al BD sino que otras características premórbidas podrían ser las determinantes de la pobre toma de decisiones de estos sujetos. Se necesitan nuevos estudios de tipo neuropsicológico que aborden otras funciones cognitivas a fin de valorar si estos procesos pueden estar afectados previamente o son una consecuencia del consumo de alcohol.

Por lo que respecta a nuestros resultados, aunque las características de nuestros estudios no nos permiten descartar la existencia de anomalías previas al comienzo del BD, el hecho de que las diferencias en las amplitudes de P3b observadas en el estudio 3 de esta tesis aumenten tras dos años de mantenimiento del patrón BD (López-Caneda, Cadaveira et al., 2013) y que anomalías electrofisiológicas no observadas al inicio del estudio 4 se presenten en la fase de seguimiento (mayor amplitud de P3-*NoGo* en los BDs) (López-Caneda et al., 2012) parecen sugerir que el BD puede, efectivamente, inducir anomalías en el

funcionamiento cerebral en los jóvenes. Asimismo, el hecho de que las variables definitorias del BD (cantidad, frecuencia e intensidad de consumo), así como un comienzo más temprano del consumo regular de alcohol, correlacionen con los valores de amplitud de P3b y P3-*NoGo* y que, en este último componente, los análisis de regresión indiquen que una edad de inicio más temprana del consumo regular de alcohol, junto con una mayor intensidad de consumo, predice una mayor amplitud de P3-*NoGo*, dan un soporte adicional –sin descartar la hipótesis de que algunas anomalías electrofisiológicas pueden anteceder al patrón BD- a la noción de que ciertas alteraciones en el funcionamiento cerebral mostradas por los jóvenes BDs pueden ser la consecuencia de este patrón de consumo.

7.2 OTRAS LIMITACIONES

Otra de las principales limitaciones intrínsecas y comunes a los estudios sobre el BD es la ausencia de un criterio unánime para definir el patrón. Tal y como puede verse en las tablas recogidas en el artículo 1 de esta tesis, estos criterios frecuentemente difieren de unos estudios a otros, por lo que las comparaciones entre los mismos deben tomarse con la cautela que exige esta restricción.

Asimismo, un problema añadido en nuestros estudios es el desconocimiento del inicio efectivo del patrón BD así como del momento preciso en el que dejaron de practicar esta forma de consumo. El primero se debe a la dificultad de valorar de forma objetiva, dada su naturaleza retrospectiva, el periodo exacto del comienzo del patrón; el segundo, más franqueable, podría suplirse con un pequeño cuestionario vía telefónica o mediante correo electrónico cada dos/tres meses que incluya las preguntas esenciales para la exclusión o inclusión dentro del grupo BD. Los estudios actuales, llevados a cabo dentro del marco de un

nuevo proyecto sobre la valoración del daño cerebral asociado al BD en los jóvenes, tratarán de dar cuenta de estas limitaciones.

Otra limitación es la falta de representación de otra parte significativa de la población de BDs, aquellos que presentan policonsumo de otras sustancias y/o trastornos psicopatológicos conjuntamente con este patrón de consumo de alcohol. El esfuerzo por aislar otros posibles factores asociados a las anomalías en el funcionamiento cerebral, a fin de reducir otros potenciales agentes causales de dichas alteraciones, ha condicionado el estudio de esta parte nada desdeñable de consumidores intensivos de alcohol. Por ello, nuestros resultados se reducen a sujetos sanos, desde el punto de vista clínico, que consumen alcohol de forma frecuente e intensiva.

Por otra parte, el reducido tamaño muestral (aunque frecuente y comparativamente equivalente al de otros estudios con EEG) exige una especial cautela a la hora de interpretar y extrapolar estos resultados. Todos estos hallazgos son todavía incipientes y necesitan ser contrastados por otros estudios que aborden estos y otros procesos cognitivos para establecer de forma fehaciente los efectos que el consumo intensivo de alcohol puede tener sobre el cerebro de los jóvenes y adolescentes.

Por último, y en un orden algo diferente, debemos ser conscientes de que en este estudio únicamente hemos abierto una pequeña ventana desde la cual asomarnos para ver lo que está ocurriendo dentro del cerebro. Sin embargo, el hecho de que este órgano albergue en su interior alrededor de 85 mil millones de neuronas y que el número de conexiones sinápticas entre ellas sea aproximadamente 30 mil veces mayor (Rockland, 2002; Roth y Dicke, 2005; Williams y Herrup, 1988), indefectiblemente, nos debe hacer entender que solamente estamos viendo un pequeño fotograma dentro de la gran película que es el cerebro. La integración de los resultados con otras técnicas (neuropsicológicas, neurofuncionales, neuroquímicas,

genéticas, etc.), por lo tanto, se hace indispensable si queremos tener una visión general de lo que realmente ocurre tanto en el cerebro sano, como en aquel afectado por el consumo de sustancias, incluido el alcohol. También lo es el abordaje incesante de nuevos métodos de análisis que mejoren y amplíen nuestra visión del funcionamiento cerebral. Así, por ejemplo, el estudio de la conectividad funcional en el cerebro no ha hecho más comenzar y los estudios realizados en torno a los efectos de las drogas de abuso apuntan ya a posibles anomalías en los patrones de conectividad funcional en los sujetos con dependencia o abuso de sustancias (López-Caneda, Correas, Pinal y Crego, en prensa; Sutherland, McHugh, Pariyadath y Stein, 2012). Nuevos estudios con esta y otras técnicas emergentes serán de especial interés para tener una visión más global de lo que ocurre en el cerebro de los jóvenes que consumen alcohol de forma intensiva.

7.3 CONSIDERACIONES E IMPLICACIONES PARA EL FUTURO

La investigación sobre los efectos del consumo intensivo de alcohol en humanos es muy joven y requiere aún ser consolidada. Existen dos enfoques generales a los que se deberá seguir prestando atención: uno de ellos es seguir avanzando en la comprensión de los factores que llevan a iniciarse en el consumo de alcohol, practicar un patrón de consumo intensivo e, incluso, desarrollar problemas clínicos, incluida la dependencia a esta sustancia; el otro, centrado en saber cuáles son las consecuencias de practicar un consumo intensivo de alcohol y cómo estas se producen. Ambos enfoques buscan, en última instancia, determinar la magnitud del problema y desarrollar alternativas tanto para la prevención como para el tratamiento, si este es necesario.

Si nos centramos en la investigación sobre los efectos que el consumo intensivo de alcohol tiene en el cerebro humano y su funcionamiento, en un futuro inmediato es ineludible

incidir en varias líneas de avance de la investigación. En primer lugar, es necesario *consolidar el conocimiento adquirido* hasta ahora mediante la realización de estudios de réplica por grupos y laboratorios independientes que verifiquen qué procesos se ven afectados de modo sistemático, más allá de posibles diferencias residuales en las muestras seleccionadas o en las tareas específicas a que se someten. En segundo lugar, se hace indispensable *profundizar en la caracterización de las alteraciones cognitivas* observadas. En general, la investigación ha estado orientada bien a aquellos procesos estudiados en modelos animales, o bien a aquellos otros relacionados con las estructuras más vulnerables al alcohol en los seres humanos (CPF e hipocampo, especialmente). Estas líneas directrices parecen haber apuntado en la dirección correcta, pero queda por delante la tarea de precisar en mayor medida qué aspectos específicos de estos procesos se ven afectados y cuáles son los mecanismos que subyacen a estas anomalías, así como, en su caso, a las compensaciones que limitan su manifestación a nivel comportamental, al menos en etapas tempranas.

Es obligado, además, abordar con sistemática cuestiones aún no esclarecidas, relativas a las *complicaciones asociadas al policonsumo* o a las posibles *diferencias de género*. La investigación sobre el efecto del consumo intensivo de alcohol aislado de otros factores aporta muchas respuestas sobre los efectos de esta sustancia, pero no es representativa de lo que realmente ocurre con una parte significativa de la población de jóvenes BDs, que habitualmente consume también tabaco y cannabis. Aunque el efecto del policonsumo supone sin duda un desafío metodológico difícil de abordar, se hace necesario al menos para estas sustancias. La menor prevalencia de consumo de otras drogas dificulta enormemente una investigación suficientemente controlada en humanos. En cuanto a una posible mayor vulnerabilidad de las mujeres, aunque algunos estudios parecen apuntar en esa dirección (Caldwell et al., 2005; Nederkoorn, Baltus, Guerrieri y Wiers, 2009; Squeglia et al., 2011),

este fenómeno no ha sido observado de forma sistemática, y podría estar modulado por las diferencias de género en los ritmos de desarrollo durante la adolescencia.

Por último, es imprescindible insistir en la realización de *estudios de seguimiento*, de ser posible iniciados a edades tempranas. Estos estudios deberían tener como objetivos principales los siguientes: 1) poder discernir claramente entre características previas -que puedan valorarse como predictores o marcadores que identifiquen a las personas con más riesgo para desarrollar problemas clínicos- y consecuencias derivadas del BD; 2) comprobar si la persistencia en este patrón de consumo ocasiona nuevas anomalías, o bien si, con el abandono, revierten o se mantienen las ya observadas; y 3) poder caracterizar mejor la trayectoria hacia problemas clínicos derivados del consumo intensivo de alcohol.

En un orden algo diferente, atendiendo a la preocupación por el establecimiento del patrón de consumo, también es imprescindible incorporar a las investigaciones el análisis de *cómo se ven afectados procesos reguladores de nuestra conducta*; tanto aquellos que de forma inespecífica determinan los niveles de alerta de nuestro cerebro, en qué medida es capaz de procesar y responder a cambios en el entorno, como aquellos que dirigen emocional o motivacionalmente nuestra conducta. Retomando una línea tradicional en el estudio del alcoholismo crónico, será relevante valorar en jóvenes BDs si los estímulos asociados al alcohol y a los contextos de consumo actúan de señales con capacidad para modular nuestra cognición y nuestro comportamiento. Esta línea ha comenzado a desarrollarse recientemente (Petit, Kornreich, Noël, Verbanck y Campanella, 2012; Petit, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2013).

Para finalizar, cabe señalar que también a nivel metodológico existen algunos desafíos pendientes. Uno de ellos, común al resto de investigación neurocientífica, es la necesidad de integrar distintas técnicas y niveles de explicación. Es necesario trazar más puentes entre la

investigación animal y la que se puede realizar en humanos, para ofrecer una continuidad explicativa desde lo molecular a lo cognitivo y, por qué no, lo social.



8. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y de la discusión de los mismos, se concluye que:

- La persistencia en el patrón de consumo intensivo de alcohol en jóvenes de 20-21 años se asocia a un *incremento* en las anomalías en el funcionamiento cerebral vinculadas a los procesos de atención y memoria de trabajo observadas en una primera evaluación dos años antes.
- La persistencia en el patrón BD se asocia a la *aparición* de anomalías en el funcionamiento cerebral relacionado con los procesos de control inhibitorio no detectables dos años antes.
- El abandono del patrón BD parece conducir a un *freno* en las anomalías neurofuncionales relacionadas con los procesos de control inhibitorio.
- Las anomalías en el funcionamiento cerebral observadas en los jóvenes BDs se relacionan con un *incremento en los recursos neurales* responsables de los procesos de atención, memoria de trabajo y control inhibitorio.
- El incremento en los recursos neurales podría responder a una menor *eficiencia neural* consecuencia de un enlentecimiento en el neurodesarrollo o a una *actividad neural compensatoria* que permitiría a los jóvenes BDs mantener un rendimiento conductual equivalente al de aquéllos sin consumo intensivo de alcohol.



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akine, Y., Kato, M., Muramatsu, T., Umeda, S., Mimura, M., Asai, Y., ... Suhara, T. (2007). Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent patients with alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 1589-1597. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00453.x
- Andersson, B., Beck, F., Choquet, M., Kokkevi, A. y Fotiou, A. (2007). Alcohol and Drug Use Among European 17–18 Year Old Students. Data from the ESPAD Project. *Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), The Pompidou Group at the Council of Europe ed. Stockholm: Modintryckoffset AB 2007.* http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2003/17_18_Year_Old_Students_Full_Report.pdf
- Barry, R. J. y Rushby, J. A. (2006). An orienting reflex perspective on anteriorisation of the P3 of the event-related potential. *Experimental Brain Research*, 173, 539-545. doi: 10.1007/s00221-006-0590-8
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., ... Bendszus, M. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, 130, 36-47. doi: 10.1093/brain/awl303
- Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B. y Kissin, B. (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225, 1493-1496. doi: 10.1126/science.6474187
- Benikos, N., Johnstone, S. J. y Roodenrys, S. J. (2013). Varying task difficulty in the Go/Nogo task: the effects of inhibitory control, arousal, and perceived effort on ERP

- components. *International Journal of Psychophysiology*, 87, 262-272. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.005
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R., Linden, D. E. J. (2004). Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 24, 9353-9360. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1897-04.2004
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., ... Mesulam, M. M. (2003). Neural development of selective attention and response inhibition. *Neuroimage*, 20, 737-751. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00404-X
- Brown, S. A. y Tapert, S. F. (2004). Adolescence and the trajectory of alcohol use: basic to clinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 234-244. doi: 10.1196/annals.1308.028
- Bruin, K. J., Wijers, A. A. y van Staveren, A. S. (2001). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clinical Neurophysiology*, 112, 1660-1671. doi: 10.1016/S1388-2457(01)00601-0
- Bucholz, K. K., Cadoret, R., Cloninger, C. R., Dinwiddie, S. H., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I., Jr., ... Schuckit, M. A. (1994). A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *Journal of Studies on Alcohol*, 55, 149-158.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology of Aging*, 17, 85-100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M. y Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 364-375. doi: 10.1093/cercor/bhg133

- Cadaveira, F., Corominas, M., Rodríguez Holguín, S., Sánchez-Turet, M. y Grau, C. (1994). Reversibility of brain-stem evoked potential abnormalities in abstinent chronic alcoholics: one year follow-up. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90, 450-455. doi: 10.1016/0013-4694(94)90136-8
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Barlett, V. C., Brown, S. A. y Tapert, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 194-200. doi: 10.1093/alcalc/agh134
- Campanella, S., Peigneux, P., Petit, G., Lallemand, F., Saeremans, M., Noël, X., ... Verbanck, P. (2013). Increased Cortical Activity in Binge Drinkers during Working Memory Task: A Preliminary Assessment through a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS One*, 8, e62260. doi: 10.1371/journal.pone.0062260
- Campanella, S., Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P. y Noël, X. (2009). Chronic alcoholism: insights from neurophysiology. *Neurophysiologie Clinique*, 39, 191-207. doi: 10.1016/j.neucli.2009.08.002
- Casey, B. J., Giedd, J. N. y Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54, 241-257. doi: 10.1016/S0301-0511(00)00058-2
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N., ... Rapoport, J. L. (1997). A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 835-847. doi: 10.1162/jocn.1997.9.6.835
- Chanraud-Guillermo, S., Andoh, J., Martelli, C., Artiges, E., Pallier, C., Aubin, H. J., ... Reynaud, M. (2009). Imaging of language-related brain regions in detoxified alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 977-984. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00918.x

- Chen, W., Song, X., Beyea, S., D'Arcy, R., Zhang, Y. y Rockwood, K. (2011). Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 185-196. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.004
- Colegio Oficial de Psicólogos (2010). Código Deontológico del Psicólogo. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos. <https://www.cop.es/pdf/Codigo-Deontologico-Consejo-Adaptacion-Ley-Omnibus.pdf>
- Coleman, L. G., Jr., He, J., Lee, J., Styner, M. y Crews, F. T. (2011). Adolescent binge drinking alters adult brain neurotransmitter gene expression, behavior, brain regional volumes, and neurochemistry in mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35, 671-688. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01385.x
- Colrain, I. M., Padilla, M. L. y Baker, F. C. (2012). Partial recovery of alcohol dependence-related deficits in sleep evoked potentials following 12 months of abstinence. *Frontiers in Neurology*, 3, 13. doi: 10.3389/fneur.2012.00013
- Courchesne, E., Hillyard, S. A. y Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 131-143. doi: 10.1016/0013-4694(75)90003-6
- Courtney, K. E. y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135, 142-156. doi: 10.1037/a0014414
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F. y Rodríguez Holguín, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46, 415-425. doi: 10.1016/j.alcohol.2011.10.002
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M. y Cadaveira, F. (2009). Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1-10. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C., 3rd, y Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats

- compared with adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1712-1723. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x
- Crews, F. T., He, J. y Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 189-199. doi: 10.1016/j.pbb.2006.12.001
- Crews, F. T., Mdzinarishvili, A., Kim, D., He, J. y Nixon, K. (2006). Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience*, 137, 437-445. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.090
- Cuzen, N. L., Andrew, C., Thomas, K. G., Stein, D. J. y Fein, G. (2013). Absence of P300 reduction in South African treatment-naïve adolescents with alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37, 40-48. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01837.x
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., ... Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157, 737-744. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.737
- De Bellis, M. D., Narasimhan, A., Thatcher, D. L., Keshavan, M. S., Soloff, P. y Clark, D. B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 1590-1600. doi: 10.1097/01.alc.0000179368.87886.76
- Defensor del Menor de la Comunidad de Madrid (2002). Análisis del consumo de alcohol por los jóvenes en la Comunidad de Madrid. En: *Estudios e Investigaciones* (pp. 307-398). Madrid: Defensor del Menor en la Comunidad de Madrid.
- Derogatis, L. R. (1983). *Administration, Scoring and Procedures Manual II for the Revised Version of the SCL-90*. Baltimore: John Hopkins University Press.

- Desmond, J. E., Chen, S. H., DeRosa, E., Pryor, M. R., Pfefferbaum, A. y Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 19, 1510-1520. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00102-2
- Desmurget, M., Bonnetblanc, F. y Duffau, H. (2007). Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*, 130, 898-914. doi: 10.1093/brain/awl300
- Doallo, S., Cadaveira, F., Corral, M., Mota, N., López-Caneda, E. y Rodríguez Holguín, S. (2014). Larger mid-dorsolateral prefrontal gray matter volume in young binge drinkers revealed by voxel-based morphometry. *PLoS One*, 9, e96380. doi: 10.1371/journal.pone.0096380
- Donchin, E. y Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *The Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357-374. doi: 10.1017/S0140525X00058027
- Donkers, F. C. y van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and Cognition*, 56, 165-176. doi: 10.1016/j.bandc.2004.04.005
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Lopes, M., ... Van Effenterre, R. (2003). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 901-907. doi: 10.1136/jnnp.74.7.901
- Duka, T. y Stephens, D. N. (2014). Repeated Detoxification of Alcohol-Dependent Patients Impairs Brain Mechanisms of Behavioural Control Important in Resisting Relapse. *Current Addiction Reports* 1, 1-9. doi: 10.1007/s40429-013-0009-0
- Durston, S. y Casey, B. J. (2006). What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia*, 44, 2149-2157. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.010

- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P. y Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 153-163. doi: 10.1016/j.ntt.2006.11.013
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biological Psychology*, 35, 123-138. doi: 10.1016/0301-0511(93)90009-W
- Eurobarometer (2010). *EU citizens' attitudes towards alcohol. Special Eurobarometer 331 / Wave 72.3*. Brussels: TNS Opinion y Social at the request of Directorate General Health and Consumers and coordinated by the Directorate-General for Communication of European Commission. http://ec.europa.eu/health/alcohol/docs/ebs_331_en.pdf
- Euser, A. S., Arends, L. R., Evans, B. E., Greaves-Lord, K., Huizink, A. C. y Franken, I. H. (2012). The P300 event-related brain potential as a neurobiological endophenotype for substance use disorders: a meta-analytic investigation. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 36, 572-603. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.09.002
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J. y Hoormann, J. (1994). Effects of choice complexity on different subcomponents of the late positive complex of the event-related potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92, 148-160. doi: 10.1016/0168-5597(94)90055-8
- Fallgatter, A. J. y Strik, W. K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International Journal of Psychophysiology*, 32, 233-238. doi: 10.1016/S0167-8760(99)00018-5
- Fein, G. y Andrew, C. (2011). Event-related potentials during visual target detection in treatment-naïve active alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35, 1171-1179. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01450.x
- Fein, G. y Chang, M. (2006). Visual P300s in long-term abstinent chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 2000-2007. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00246.x

- Fein, G., Torres, J., Price, L. J. y Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1538-1544. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x
- Finn, A. S., Sheridan, M. A., Kam, C. L., Hinshaw, S. y D'Esposito, M. (2010). Longitudinal evidence for functional specialization of the neural circuit supporting working memory in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 30, 11062-11067. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6266-09.2010
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373-385. doi: 10.1023/A:1024190429920
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D. y Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, 54, 180-185. doi: 10.1212/WNL.54.1.180
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863. doi: 10.1038/13158
- Giovannini, M. G., Scali, C., Prosperi, C., Bellucci, A., Pepeu, G. y Casamenti, F. (2003). Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 16, 31-40.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8174-8179. doi: 10.1073/pnas.0402680101
- Goudriaan, A. E., Grekin, E. R. y Sher, K. J. (2011). Decision making and response inhibition as predictors of heavy alcohol use: a prospective study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35, 1050-1057. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01437.x

- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H. y Black, S. E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 23, 986-993. <http://www.jneurosci.org/content/23/3/986.full.pdf+html>
- Guedj, E., Barbeau, E. J., Didic, M., Felician, O., de Laforte, C., Ranjeva, J. P., ... Ceccaldi, M. (2009). Effects of medial temporal lobe degeneration on brain perfusion in amnesic MCI of AD type: deafferentation and functional compensation? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36, 1101-1112. doi: 10.1007/s00259-009-1060-x
- Guerri, C. y Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15-26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., Park, D. C. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 84-96. doi: 10.1162/0898929052880048
- Han, S. D., Bangen, K. J. y Bondi, M. W. (2009). Functional magnetic resonance imaging of compensatory neural recruitment in aging and risk for Alzheimer's disease: review and recommendations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 1-10. doi: 10.1159/000182420
- Hanson, D. J. (1995). *Preventing alcohol abuse: Alcohol, culture, and control*. Westport, CT: Praeger.
- Heiss, W. D., Thiel, A., Kessler, J. y Herholz, K. (2003). Disturbance and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *Neuroimage*, 20, S42-49. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.005
- Hooper, C. J., Luciana, M., Conklin, H. M. y Yarger, R. S. (2004). Adolescents' performance on the Iowa Gambling Task: implications for the development of decision making and

- ventromedial prefrontal cortex. *Developmental Psychology*, 40, 1148-1158. doi: 10.1037/0012-1649.40.6.1148
- Horovitz, S. G., Skudlarski, P. y Gore, J. C. (2002). Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magnetic Resonance Imaging*, 20, 319-325. doi: 10.1016/S0730-725X(02)00496-4
- Howell, N. A., Worbe, Y., Lange, I., Tait, R., Irvine, M., Banca, P., ... Voon, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PLoS One*, 8, e74164. doi: 10.1371/journal.pone.0074164
- Hunot, S. y Hirsch, E. C. (2003). Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 53, S49-58; discussion S58-60. doi: 10.1002/ana.10481
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M. y Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87, 217-233. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Jodo, E. y Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiology*, 82, 477-482. doi: 10.1016/0013-4694(92)90054-L
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., ... Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46, 714-726. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012
- Johnson, R., Jr. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30, 90-97. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb03208.x
- Johnson-Greene, D., Adams, K. M., Gilman, S., Koeppe, R. A., Junck, L., Kluin, K. J., ... Heumann, M. (1997). Effects of abstinence and relapse upon neuropsychological function and cerebral glucose metabolism in severe chronic alcoholism. *Journal of*

- Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 378-385. doi: 10.1080/01688639708403866
- Jonkman, L. M., Lansbergen, M. y Stauder, J. E. (2003). Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology*, 40, 752-761. doi: 10.1111/1469-8986.00075
- Kanny, D., Liu, Y., Brewer, R. D. y Lu, H. (2013) Binge drinking - United States, 2011. *MMWR Surveillance Summary*, 62, 77-80. doi: 10.1111/1469-8986.00075
- Karama, S., Colom, R., Johnson, W., Deary, I. J., Haier, R., Waber, D. P., ... Evans, A. C. (2011). Cortical thickness correlates of specific cognitive performance accounted for by the general factor of intelligence in healthy children aged 6 to 18. *Neuroimage*, 55, 1443-1453. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.016
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L. y Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502, 109-116. doi: 10.1016/0006-8993(89)90466-6
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557-577. doi: 10.1017/S0048577201990559
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R. y Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99, 19-27. doi: 10.1016/0921-884X(96)95617-9
- Lebel, C. y Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 31, 10937-10947. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011
- Lenroot, R. K. y Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 30, 718-729. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001

- Linden, D. E. (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 11, 563-576. doi: 10.1177/1073858405280524
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D. y Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41, 377-388. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70274-0
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a Persistent Binge Drinking Pattern of Alcohol Consumption in Young People: A Follow-Up Study Using Event-Related Potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 464-471. doi: 10.1093/alcalc/agt046
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., ... Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107, 1796-1808. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x
- López-Caneda, E., Correas, A., Pinal, D. y Crego, A. (en prensa). Afectación de las redes funcionales por el consumo de drogas. En Maestú, F., Pereda, E. y Del Pozo, F. (eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: métodos y aplicaciones en neurociencias*. Madrid: Elsevier.
- López-Caneda, E., Mota, N. y Crego, A. (2013). Addiction and Prefrontal Cortex. En Roberts, R.O. y Collins, R.J. (eds.), *Prefrontal Cortex: Developmental Differences, Executive and Cognitive Functions and Role in Neurological Disorders* (pp. 39-70). New York: Nova Science Publishers.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F. (aceptado para publicación). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*.
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M. y Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and

- young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 173-181. doi: 10.1093/alcalc/agt168
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S. y Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.009
- López-Caneda, E. y Martínez, U. (2013). Binge drinking: A neurocognitive profile. En Harris, S.B. (eds), *Binge Eating and Binge Drinking: Psychological, Social and Medical Implications* (pp. 127-150). New York: Nova Science Publishers.
- Lorenzo-López, L., Amenedo, E., Pascual-Marquí, R. D. y Cadaveira, F. (2008). Neural correlates of age-related visual search decline: a combined ERP and sLORETA study. *Neuroimage*, 41, 511-524. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.041
- Luckhaus, C., Flub, M. O., Wittsack, H. J., Grass-Kapanke, B., Janner, M., Khalili-Amiri, R., ... Cohnen, M. (2008). Detection of changed regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and early Alzheimer's dementia by perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 40, 495-503. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.053
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A. y Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75, 1357-1372. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x
- Luna, B. y Sweeney, J. A. (2004). The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 296-309. doi: 10.1196/annals.1308.035
- Markwiese, B. J., Acheson, S. K., Levin, E. D., Wilson, W. A. y Swartzwelder, H. S. (1998). Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 416-421. doi: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb03668.x
- Marshall, E. J. (2014). Adolescent alcohol use: risks and consequences. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 160-164. doi: 10.1093/alcalc/agt180

- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P. y Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123, 892-901. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.018
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F. y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, 111-118.
- McAuley, T. y White, D. A. (2011). A latent variables examination of processing speed, response inhibition, and working memory during typical development. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108, 453-468. doi: 10.1016/j.jecp.2010.08.009
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D. y Tapert, S. F. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32, 386-394. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00602.x
- Mehrabian, A. y Russell, J. A. (1978). A questionnaire measure of habitual alcohol use. *Psychological Reports*, 43, 803-806. doi: 10.2466/pr0.1978.43.3.803
- Mota, N. G. (2011). *Estudio longitudinal del perfil neuropsicológico del consumo intensivo de alcohol entre jóvenes universitarios* (Tesis de Doctorado). Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <http://hdl.handle.net/10347/3388>
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., ... Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 108-114. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024
- Mullan, B., Wong, C., Allom, V. y Pack, S. L. (2011). The role of executive function in bridging the intention-behaviour gap for binge-drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 36, 1023-1026. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.05.012

- National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). NIAAA council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*, 3, p. 3. http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- Nederkorn, C., Baltus, M., Guerrieri, R. y Wiers, R. W. (2009). Heavy drinking is associated with deficient response inhibition in women but not in men. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93, 331-336. doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.015
- Nesic, J. y Duka, T. (2013) Binge Drinking and Withdrawal: Neural Mechanisms in Humans. En Miller, P.M. (eds), *Biological Research on Addiction. Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders* (pp. 333-340). Academic Press, Elsevier.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. y Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3, 17-26. doi: 10.3758/CABN.3.1.17
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) (2013). *Encuesta estatal sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES)*. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad. http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/PresentESTUDES2012_2013.pdf
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) (2012). *Informe Nacional 2012 (datos del 2011) al OEDT por el Punto Focal Nacional Reitox (ESPAÑA). Evolución, Tendencias y Cuestiones Particulares*. Secretaría General de Política Social y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad, Centro de Publicaciones. http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/Informe_Nacional_REITOX2012.pdf
- O'Neill, J., Cardenas, V. A. y Meyerhoff, D. J. (2001). Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic

imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 1673-1682. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02174.x

Organización Mundial de la Salud. (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health-2014*. Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf

Oscar-Berman, M. y Marinkovic, K. (2003). Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Research and Health*, 27, 125-133. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/125-133.htm>

Overtom, C. C., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., Kemner, C., van der Molen, M. W., van Engeland, H., ... Koelega, H. S. (2002). Inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a psychophysiological study of the stop task. *Biological Psychiatry*, 51, 668-676. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01290-2

Pakkenberg, B. y Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *Journal of Comparative Neurology*, 384, 312-320. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19970728)384:2<312::AID-CNE10>3.0.CO;2-K

Parsons, O. A. (1994). Neuropsychological measures and event-related potentials in alcoholics: interrelationships, long-term reliabilities, and prediction of resumption of drinking. *Journal of Clinical Psychology*, 50(1), 37-46. doi: 10.1002/1097-4679(199401)50:1<37::AID-JCLP2270500105>3.0.CO;2-0

Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J. y Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Europea Journal of Neuroscience*, 25, 541-550. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x

- Pascual-Marquí, R. D. (2009). Theory of the EEG inverse problem. En: Tong, S. y Thakor, N. (eds.), *Quantitative EEG Analysis: Methods and Applications* (121-140). Boston: Artech House. <http://www.tut.fi/ijbem>
- Pascual-Marquí, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., ... Kinoshita, T. (2011) Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A, Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 369, 3768-3784. doi: 10.1098/rsta.2011.0081
- Patton, J. H., Stanford, M. S. y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768-774. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1
- Petit, G., Kornreich, C., Maurage, P., Noël, X., Letesson, C., Verbanck, P., Campanella, S. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123, 925-936. doi: 10.1016/j.clinph.2011.10.042
- Petit, G., Kornreich, C., Noël, X., Verbanck, P. y Campanella, S. (2012). Alcohol-related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-Go task: a preliminary assessment of event-related potentials. *PLoS One*, 7, e37466. doi: 10.1371/journal.pone.0037466
- Petit, G., Kornreich, C., Verbanck, P. y Campanella, S. (2013). Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: a preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry Research*, 209, 494-503. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.005
- Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H. y Sullivan, E. V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 14, 7-20. doi: 10.1006/nimg.2001.0785
- Polich, J. (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15, 133-161. doi: 10.1016/S1047-9651(03)00109-8

- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128-2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J., Pollock, V. E. y Bloom, F. E. (1994). Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological Bulletin*, 115, 55-73. doi: 10.1037/0033-2909.115.1.55
- Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Jones, K. A., Padmanabhapillai, A. y Begleiter, H. (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 116, 993-1018. doi: 10.1016/j.clinph.2004.12.016
- Porjesz, B. y Begleiter, H. (2003). Alcoholism and human electrophysiology. *Alcohol Research and Health*, 27, 153-160. <http://www.downstate.edu/hbni/pdf/2003-Porjesz-Alcoholism%20and%20human%20electrophysiology.pdf>
- Randall, W. M. y Smith, J. L. (2011). Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 122, 2400-2407. doi: 10.1016/j.clinph.2011.05.012
- Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y. y Patra, J. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 373, 2223-2233. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7
- Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K. K., Neuman, R. J., Fishman, R., Rochberg, N., ... Begleiter, H. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 1018-1023. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb00983.x
- Rockland, K. S. (2002). Non-uniformity of extrinsic connections and columnar organization. *Journal of Neurocytology*, 31, 247-253. doi: 10.1023/A:1024169925377
- Rodríguez Holguín, S., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Polich, J. y Begleiter, H. (1999). Visual P3a in male subjects at high risk for alcoholism. *Biological Psychiatry*, 46, 281-291. doi: 10.1016/S0006-3223(98)00247-9

- Rosen, H. J., Petersen, S. E., Linenweber, M. R., Snyder, A. Z., White, D. A., Chapman, L., ... Corbetta, M. (2000). Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55, 1883-1894. doi: 10.1212/WNL.55.12.1883
- Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., O'Reilly, A. W., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A. y Sullivan, E. V. (2007). Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Research*, 155, 91-102. doi: 10.1016/j.psychresns.2006.12.019
- Roth, G. y Dicke, U. (2005). Evolution of the brain and intelligence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 250-257. doi: 10.1016/j.tics.2005.03.005
- Rushby, J. A., Barry, R. J. y Doherty, R. J. (2005). Separation of the components of the late positive complex in an ERP dishabituation paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 116, 2363-2380. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.008
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R. y Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*, 88, 791-804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- Scheff, S. W., Price, D. A. y Sparks, D. L. (2001). Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. *Neurobiology of Aging*, 22, 355-365. doi: 10.1016/S0197-4580(01)00222-6
- Schindler, A. G., Tsutsui, K. T. y Clark, J. J. (2014). Chronic Alcohol Intake During Adolescence, but not Adulthood, Promotes Persistent Deficits in Risk-Based Decision Making. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38, 1622-1629. doi: 10.1111/acer.12404
- Schmajuk, M., Liotti, M., Busse, L. y Woldorff, M. G. (2006). Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia*, 44, 384-395. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.005

- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T. y Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44, 111-117. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.09.032
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyler, L. T. y Tapert, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction*, 106, 564-573. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x
- Silveri, M. M., Rohan, M. L., Pimentel, P. J., Gruber, S. A., Rosso, I. M. y Yurgelun-Todd, D. A. (2006). Sex differences in the relationship between white matter microstructure and impulsivity in adolescents. *Magnetic Resonance Imaging*, 24, 833-841. doi: 10.1016/j.mri.2006.03.012
- Sircar, R. y Sircar, D. (2005). Adolescent rats exposed to repeated ethanol treatment show lingering behavioral impairments. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 1402-1410. doi: 10.1097/01.alc.0000175012.77756.d9
- Smith, J. L., Johnstone, S. J. y Barry, R. J. (2006). Effects of pre-stimulus processing on subsequent events in a warned Go/NoGo paradigm: response preparation, execution and inhibition. *International Journal of Psychophysiology*, 61, 121-133. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.07.013
- Smith, J. L., Johnstone, S. J. y Barry, R. J. (2007). Response priming in the Go/NoGo task: the N2 reflects neither inhibition nor conflict. *Clinical Neurophysiology*, 118, 343-355. doi: 10.1016/j.clinph.2006.09.027
- Smith, J. L. y Mattick, R. P. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 398-404. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.06.020
- Somerville, L. H., Hare, T. y Casey, B. J. (2011). Frontostriatal maturation predicts cognitive control failure to appetitive cues in adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 2123-2134. doi: 10.1162/jocn.2010.21572

- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D. y Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *The Journal of Neuroscience*, 21, 8819-8829. <http://www.jneurosci.org/content/21/22/8819.full.pdf+html>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M. y Toga, A. W. (2004). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist*, 10, 372-392. doi: 10.1177/1073858404263960
- Spear, L. (2013). The teenage brain. Adolescents and alcohol. *Current Directions in Psychological Science*, 22, 152-157. doi: 10.1177/0963721412472192
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Sorg, S. F., Jernigan, T. L. y Tapert, S. F. (2013). Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19, 962-970. doi: 10.1017/S1355617713000878
- Squeglia, L. M., Jacobus, J. y Tapert, S. F. (2009). The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40, 31-38. doi: 10.1177/155005940904000110
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G. y Tapert, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73, 749-760. <http://europepmc.org/articles/PMC3410943?pdf=render>
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C. y Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35, 1831-1841. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C. y Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology (Berl)*, 220, 529-539. doi: 10.1007/s00213-011-2500-4

- Sripathirathan, K., Brown, J., 3rd, Neafsey, E. J. y Collins, M. A. (2009). Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo. *Journal of Neurotrauma*, 26, 261-273. doi: 10.1089/neu.2008.0682.
- Stephens, D. N. y Duka, T. (2008). Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 3169-3179. doi: 10.1098/rstb.2008.0097
- Stoneham, E. T., Sanders, E. M., Sanyal, M. y Dumas, T. C. (2010). Rules of engagement: factors that regulate activity-dependent synaptic plasticity during neural network development. *The Biological Bulletin*, 219, 81-99. <http://www.biolbull.org/content/219/2/81.full.pdf+html>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2013). *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2012SummNatFindDetTables/NationalFindings/NSDUHresults2012.htm>
- Sullivan, E. V. y Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology (Berl)*, 180, 583-594. doi: 10.1007/s00213-005-2267-6
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V. y Stein, E. A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *Neuroimage*, 62, 2281-2295. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.117
- Tamm, L., Menon, V. y Reiss, A. L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1231-1238. doi: 10.1097/00004583-200210000-00013

- Tsai, G. y Coyle, J. T. (1998). The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annual Review of Medicine*, 49, 173-184. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.173
- Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health and Research World*, 21, 144-148. http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh21-2/144.pdf?origin=publication_detail
- Vallés, S. L., Blanco, A. M., Pascual, M. y Guerri, C. (2004). Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathology*, 14, 365-371. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00079.x
- Varela, J., Braña, T., Real, E. y Rial, A. (2005). Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos trastornos debidos ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia.
- Verleger, R. (1988). Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *The Behavioral and Brain Sciences*, 11, 343-356. doi: 10.1017/S0140525X00058155
- Verleger, R., Paehge, T., Kolev, V., Jordanova, J. y Jaskowski, P. (2006). On the relation of movement-related potentials to the go/no-go effect on P3. *Biological Psychology*, 73, 298-313. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.05.005
- Ward, R. J., Lallemand, F. y de Witte, P. (2009). Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 128-135. doi: 10.1093/alcalc/agn100
- Watson, T. D., Sweeney, J. F. y Louis, H. (2014). Neurocognitive, psychological and behavioral correlates of binge drinking and use of alcohol with caffeinated beverages in college-aged adults. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40, 58-66. doi:10.3109/00952990.2013.843005
- Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M. y Lee, H. (2000). College binge drinking in the 1990s: a continuing problem. Results of the Harvard School of Public Health 1999 College

- Alcohol Study. *The Journal of American College Health*, 48, 199-210. doi: 10.1080/07448480009599305
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T. y Tapert, S. F. (2013) A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology (Berl)*, 230, 663-671. doi: 10.1007/s00213-013-3198-2
- White, A. M., Ghia, A. J., Levin, E. D. y Swartzwelder, H. S. (2000). Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1251-1256. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb02091.x
- White, A. M. y Swartzwelder, H. S. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Developments in Alcoholism*, 17, 161-176. doi: 10.1007/0-306-48626-1_8
- Williams, R. W. y Herrup, K. (1988). The control of neuron number. *Annual Review of Neuroscience*, 11, 423-453. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.002231
- Winward, J. L., Hanson, K. L., Bekman, N. M., Tapert, S. F. y Brown, S. A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: neurocognitive functioning during early abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 218-229. doi: 10.1017/S1355617713001410
- Worbe, Y., Irvine, M., Lange, I., Kundu, P., Howell, N. A., Harrison, N. A., ... Voon, V. (en prensa). Neuronal Correlates of Risk-Seeking Attitudes to Anticipated Losses in Binge Drinkers. *Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.028
- Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., ... Johnson, C. A. (2013) Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27, 443-454. doi: 10.1037/a0027892

- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L. J., Stacy, W. A., Palmer, P., Wei, Y., ... Johnson, C. A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 547-557. doi: 10.1017/S1355617709090808
- Yeung, N. y Cohen, J. D. (2006). The impact of cognitive deficits on conflict monitoring. Predictable dissociations between the error-related negativity and N2. *Psychological Science*, 17, 164-171. doi: 10.1111/j.1467-9280.2006.01680.x
- Yuan, J., He, Y., Qinglin, Z., Chen, A. y Li, H. (2008). Gender differences in behavioral inhibitory control: ERP evidence from a two-choice oddball task. *Psychophysiology*, 45, 986-993. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00693.x
- Yurgelun-Todd, D. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 251-257. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.009
- Zahr, N. M., Mayer, D., Rohlfing, T., Hasak, M. P., Hsu, O., Vinco, S., ... Pfefferbaum, A. (2010). Brain injury and recovery following binge ethanol: evidence from in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*, 67, 846-854. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.028
- Zuckerman, M., Kuhlman, D. M., Joireman, J., Teta, P. y Kraft, M. (1993). A comparison of three structural models for personality: The Big Three, the Big Five, and the Alternative Five. *Journal of Personality and Social Psychology* 65, 757. doi: 10.1037/0022-3514.65.4.757



ANEXOS





ANEXO I

CUESTIONARIO SOBRE HÁBITOS DE CONSUMO DE ALCOHOL (PRIMERA EVALUACIÓN)





Área de Psicobioloxía
 Área de Medicina Preventiva
 Unidade de tratamento do alcoholismo do Complexo
 Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CUESTIONARIO SOBRE PADRÓNS DE CONSUMO DE ALCOHOL

O cuestionario que che presentamos pretende coñecer os padróns de consumo de alcohol e os factores asociados en estudantes universitarios.

Nunha segunda fase seleccionaremos aleatoriamente a algunhas persoas, ás que pediremos que nos dediquen unhas horas para facer algunhas probas. A participación nesta segunda fase será gratificada con 15€.

INSTRUCCIÓNS: Este cuestionario é **anónimo** e **confidencial**, polo que che pedimos que respondes coa maior sinceridade; só desesa forma os resultados serán útiles. Tenta responder a todas as preguntas e lee con calma as opcións de resposta, xa que non todas as cuestións se responden do mesmo xeito.

MOITAS GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Data de nacemento:	Sexo:
---------------------------	--------------

(Marca cun X)	Nunca	Menos de 1 vez ao mes	2 ou 3 veces ao mes	2 ou 3 veces por semana	4 ou máis veces por semana
¿Con que frecuencia tomas algunha bebida alcohólica (cervexa, viño, licores, etc.)?					
	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	De 7 a 9	10 ou máis
¿Cantas consumicións de bebidas alcohólicas adoitas tomar durante un día de consumo normal?					
	Nunca	Menos de 1 vez ao mes	1 vez ao mes	1 vez á semana	Diariamente ou case
¿Con que frecuencia tomas 6 ou máis bebidas alcohólicas nunha única ocasión?					
¿Con que frecuencia no último ano sentiches non ser quen de parar de beber unha vez que empezaches?					
non puidiches facer o que se esperaba de ti debido á bebida?					
necesitaches beber antes de almorzar para recuperararte despois de beber moito o día anterior?					
tiveches remordementos ou sentimentos de culpa por ter bebido?					
non puidiches recordar o que sucedeu a noite anterior porque estiveras bebendo?					
	Non	Sí, pero non no último ano		Sí, durante o último ano.	
¿Ti ou algunha outra persoa resultastes feridos porque ti beberas?					
¿Algún familiar, amigo, médico ou profesional sanitario amosou preocupación polo teu consumo de bebidas alcohólicas ou suxeríuche que deixaras de beber?					

Proxecto financiado polo Ministerio de Sanidad y Consumo e pola Dirección Xeral de Investigación da Xunta de Galicia.
 Coa colaboración do Vicerreitorado de Calidade e Planificación Estratéxica.

¿Con que frecuencia realizas as seguintes actividades? (Indica o número de veces ao mes. Por exemplo, ningún xoves= 0, un xoves ao mes=1, dous xoves= 2, tres xoves= 3, todos os xoves= 4)

	Luns	Martes	Mércores	Xoves	Venres	Sábado	Domingo
Ocio en casa (lectura, TV, consola, ordenador/internet, ...)							
Actividades deportivas e de natureza (fútbol, ximnasia, pasear, montaña...)							
Actividades culturais (cine, teatro, exposicións, concertos, ...)							
Sair de marcha (sair de copas, ir a pubs, festas, ...)							
Facer botellón (na túa casa ou de amigos, na rúa, ...)							
Actividades académicas fóra das clases (estudar, facer traballos, etc)							

¿Cales destas substancias consumes e con que frecuencia? (Marca cun X)

	Cando saes de marcha				Noutras situacións (ao sair de clase, cas comidas, na casa...)			
	Nunca	De cando en vez	As máis das veces	Sempre	Nunca	De cando en vez	As máis das veces	Sempre
Alcohol								
Alucinóxenos								
Anfet/Speed								
Cannabis								
Cocaína								
Éxtasis/Pastillas								
Heroína								
Tabaco								

Na última semana ¿cales das seguintes bebidas bebiches e en que cantidade¹?

¹ Especifica número según a dose que figura entre paréntese. Se tes dúbidas pregunta aos enquisadores.

	Luns	Martes	Mércores	Xoves	Venres	Sábado	Domingo
Vinho (copa)							
Calimocho (vaso grande)							
Cervexa (caña)							
Cubata o similar (tubo)							
Licores o combinados de alcohol (tubo)							

Cando saes de marcha ou botellón e tomas bebidas alcohólicas, ¿con que rapidez as bebes?

- ☐ Varias bebidas alcohólicas por hora: 1 2 3 4 5 6 7 ó + (marca cun X o número)
- ☐ Unha bebida alcohólica en dúas horas.
- ☐ Unha bebida alcohólica en tres ou máis horas.

¿En que situacións bebes alcohol? (marca cun X todas as que consideres)

- ☐ Nunca bebo alcohol
- ☐ En ocasións especiais
- ☐ Cando estou cos amigos
- ☐ Coas comidas
- ☐ Estando solo cando me apetece
- ☐ Cando saio de marcha

¿Cantas veces estiveches borracho (sensación de mareo, dificultades para falar, camiñar....)?

Nos últimos 15 días..... veces.

Nos últimos 2 meses..... veces.

Nos últimos 6 meses..... veces.

¿Que porcentaxe das veces que bebes chegas a emborracharte? O.....% das veces.

Cando saes de marcha e bebes, ¿cales son os motivos principais polos que bebes? (Tenta numeralos por importancia, sendo 1 o máis importante)

- ☐ Para facer cousas que senón non faría.
- ☐ Para sentirme importante.
- ☐ Porque o fan os meus amigos.
- ☐ Para divertirme.
- ☐ Porque está de moda.
- ☐ Porque mellora/facilita as relacións con outros.
- ☐ Para experimentar sensacións novas/fortes.
- ☐ Porque me gusta o sabor.
- ☐ Porque me apetece.

Segundo a túa opinión, ¿cales cres que son os principais efectos que produce o consumo de alcohol? (Tenta numeralos por importancia, sendo 1 o máis importante)

- ☐ Aumenta a diversión.
- ☐ Facilita relacionarse.
- ☐ Fai sentirse máis relaxado/tranquilo.
- ☐ Permite olvidar problemas.
- ☐ Produce irritabilidade.
- ☐ Produce ansiedade.
- ☐ Permite aguantar máis.
- ☐ Fai sentirse deprimido.
- ☐ Produce confusión.
- ☐ Problemas de sono.
- ☐ Produce excitación/nerviosismo.
- ☐ Agresividade.
- ☐ Perda de control.
- ☐ Pesadez.

¿Poderías dicir en que medida consumen alcohol as seguintes persoas de teu contorno?

	Moito	Bastante	Pouco	Nada
Compañeiros de estudos				
Amigos				
Parella				
Pai				
Nai				
Irmáns/ás				
A sociedade				
Ti mesmo				

¿Tes algún familiar ou amigo con problemas co alcohol?

- ☐ Un familiar de 1º ou 2º grao (pais, irmáns, avós)
- ☐ Un familiar máis lonxano (tíos, primos).
- ☐ Un amigo.
- ☐ Non, ningún.

¿Desde que idade consumes bebidas alcohólicas?
Desde os.....anos.

¿Atopácheste algunha vez nalgunha das seguintes situacións como consecuencia de consumir alcohol?

- ☐ Problemas familiares.
- ☐ Problemas coa parella.
- ☐ Problemas con amigos.
- ☐ Problemas con veciños.
- ☐ Accidentes de tráfico.
- ☐ Detención da policía.
- ☐ Pelexas con agresión física.
- ☐ Rotura de mobiliario urbano.
- ☐ Ter relacións sexuais sen protección
- ☐ Ter relacións non desexadas (*non o terías feito*).
- ☐ Nunca tiven ningún problema.

De entre as seguintes consecuencias sinala as que che ocorran algunha vez ao beber alcohol.

- ☐ Caídas.
- ☐ Tambalearme ao andar.
- ☐ Quedarme durmido.
- ☐ Palpitacións.
- ☐ Vómitos.
- ☐ Diarrea ou dores de barriga.
- ☐ Temblores.
- ☐ Levarme a urxencias.
- ☐ Desmaios
- ☐ Mareos
- ☐ Peleas
- ☐ Ningunha

¿Como te sintes cando consumes alcohol? (Marcar un máximo de tres)

- ☐ Máis divertido/a.
- ☐ Máis charlatán/a.
- ☐ Máis deprimido/a.
- ☐ Máis torpe.
- ☐ Máis irritable.
- ☐ Máis sociable.
- ☐ Máis "plasta".
- ☐ Máis desinhibido.
- ☐ Máis animado.
- ☐ Máis cansado.
- ☐ Máis somnolento, amodorrado.
- ☐ Non me sinto distinto a cando non bebo.

Sinala cómo te atopas ao día seguinte de saír e beber alcohol.

- ☐ Máis áxil.
☐ Cústame máis durmir.
☐ Teño máis apetito.
☐ Teño dor de cabeza.
☐ Non recordo nada do ocorrido.
☐ Paso de ir a clase.
☐ Case non como nada.
☐ Con máis sede do normal.
☐ Cansado.
☐ Igual ca sempre.

Respecto ao ano pasado, ¿canto alcohol bebes cando saes?

- ☐ Máis ☐ Menos ☐ Igual

Despois das tres primeiras copas, ¿notas máis as gañas de seguir bebendo?

- ☐ Sí ☐ Non

¿Perdiches clases, prácticas ou calquera actividade académica debido á bebida?

- ☐ Sí ☐ Non

¿Interferiu a bebida coa túa preparación para os exames?

- ☐ Sí ☐ Non

Durante as últimas 2 semanas ¿Consumiches algún dos seguintes medicamentos?

	Con receita médica	Sen receita médica
Antibióticos		
Medicamentos para o catarro, gripe, gorxa...		
Anticonceptivos		
Antidepresivos, estimulantes		
Laxantes		
Medicamentos para a dor e/ou febre		
Medicamentos para adelgazar		
Medicamentos hormonais substitutivos		
Tranquilizantes, relaxantes, somníferos		
Vitaminas, minerais, tónicos		
Medicamentos para alteracións dixestivas		
Medicamentos para a alerxia		
Medicamentos para a diabetes		
Medicamentos para a reuma, corazón, tensión arterial, colesterol		

¿Consumes algún medicamento, complexo vitamínico, etc en época de exames ou de moito traballo?

- ☐ Sí. Cal/es (nome comercial):

☐ Non

¿Consumes algún medicamento, complexo vitamínico, etc despois dunha noite de marcha?

- ☐ Sí. Cal/es (nome comercial):

☐ Non

¿Onde vives durante o curso universitario?

- ☐ Na casa dos meus pais ou familiares.
☐ Nunha residencia de estudantes.
☐ Nun piso de estudantes.
☐ Nunha pensión.
☐ Casa propia.

Sinala o nivel de estudos do teu:

	Pai	Nai
Primarios (escolaridade básica, EXB).		
Medios (bacharel, FP, etc.)		
Superiores (diplomado, licenciado, etc.).		

¿Como cres que é o nivel económico da túa familia?

- ☐ Moi alto.
☐ Alto.
☐ Medio.
☐ Baixo.
☐ Moi baixo.

¿Cal é o lugar da túa residencia habitual?

- ☐ Urbano, cidade ou vila grande (Vigo, Ferrol, Vilalba, Vilagarcía,)
☐ Semiurbano (entorno da cidade ou vila)
☐ Rural interior (zona agrogandeira)
☐ Rural costa (zona mariñeira)

¿Cal é a nota que obtiveches na selectividade e a túa nota de acceso á universidade?

Nota do exame de selectividade.....

Nota de acceso á universidade.....

Se resultas seleccionado para a segunda fase do estudo (remunerada con 15 €), como prefires que contactemos contigo:

- ☐ SMS (indicar móbil: _ _ _ _ _)
☐ Correo electrónico (.....)
☐ Teléfono (indicar número: _ _ _ _ _)
☐ Outros:

GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Se queres facer calquera consulta sobre o tema deste estudo podes dirixirte a: mcorral@usc.es

ANEXO II

CUESTIONARIO SOBRE HÁBITOS DE CONSUMO DE ALCOHOL (SEGUNDA EVALUACIÓN)





Área de Psicobiología
 Área de Medicina Preventiva
 Unidade de Tratamento do Alcoholismo do Complexo
 Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CUESTIONARIO SOBRE PADRÓNS DE CONSUMO DE ALCOHOL

O cuestionario que che presentamos pretende coñecer os padróns de consumo de alcohol e os factores asociados en estudantes universitarios.

Nunha segunda fase seleccionaremos aleatoriamente a algunhas persoas, ás que pediremos que nos dediquen unhas horas para facer algunhas probas. A participación nesta segunda fase será gratificada con 15€.

INSTRUCCIÓNS: Este cuestionario é **anónimo** e **confidencial**, polo que che pedimos que respondes coa maior sinceridade; só desesa forma os resultados serán útiles. Tenta responder a todas as preguntas e lee con calma as opcións de resposta, xa que non todas as cuestións se responden do mesmo xeito.

MOITAS GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Data de nacemento:	Sexo: <input type="checkbox"/> Muller <input type="checkbox"/> Varón				
---------------------------	---	--	--	--	--

(Marca cun X)	Nunca	Menos de 1 vez ao mes	2 ou 3 veces ao mes	2 ou 3 veces por semana	4 ou máis veces por semana
¿Con que frecuencia tomas algunha bebida alcohólica (cervexa, viño, licores, etc..)?					
	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	De 7 a 9	10 ou máis
¿Cantas consumicións de bebidas alcohólicas adoitas tomar durante un día de consumo normal?					
	Nunca	Menos de 1 vez ao mes	1 vez ao mes	1 vez á semana	Diariamente ou case
¿Con que frecuencia tomas 6 ou máis bebidas alcohólicas nunha única ocasión?					
¿Con que frecuencia no último ano sentiches non ser quen de parar de beber unha vez que empezaches?					
non puidiches facer o que se esperaba de ti debido á bebida?					
necesitaches beber antes de almorzar para recuperararte despois de beber moito o día anterior?					
tiveches remordementos ou sentimentos de culpa por ter bebido?					
non puidiches recordar o que sucedeu a noite anterior porque estiveras bebendo?					
	Non	Sí, pero non no último ano		Sí, durante o último ano	
¿Ti ou algunha outra persoa resultastes feridos porque ti beberas?					
¿Algún familiar, amigo, médico ou profesional sanitario amosou preocupación polo teu consumo de bebidas alcohólicas ou suxeríuche que deixaras de beber?					

Cando saes de marcha ou botellón e tomas bebidas alcohólicas, ¿con que rapidez as bebes?

- ☐ Unha bebida alcohólica en tres ou máis horas.
☐ Unha bebida alcohólica en dúas horas.
☐ Varias bebidas alcohólicas por hora: 1 2 3 4 5 6 7 ó + (marca cun X o número)

Proxecto financiado polo Ministerio de Sanidad y Consumo e pola Dirección Xeral de I+D+I da Xunta de Galicia.
 Coa colaboración do Vicerreitorado de Calidade e Planificación Estratéxica.

¿Cales destas substancias consumes e con que frecuencia? (Marca cun X)

	Cando saes de marcha			
	Nunca	De cando en vez	As máis das veces	Sempre
Alcohol				
Alucinógenos				
Anfetis/Speed				
Cannabis				
Cocaína				
Éxtasis/Pastillas				
Heroína				
Tabaco				
	Noutras situacións (ao saír de clase, cas comidas, na casa...)			
	Nunca	De cando en vez	As máis das veces	Sempre
Alcohol				
Alucinógenos				
Anfetis/Speed				
Cannabis				
Cocaína				
Éxtasis/Pastillas				
Heroína				
Tabaco				

¿En que situacións bebes alcohol? (marca cun X todas as que consideres)

- ☐ Nunca bebo alcohol
☐ En ocasións especiais
☐ Cando estou cos amigos
☐ Coas comidas
☐ Estando solo cando me apetece
☐ Cando saio de marcha

¿Que porcentaxe das veces que bebes chegas a emborracharte?% das veces.

¿Desde que idade consumes bebidas alcohólicas? (non a primeira vez que o probaches)

Desde os..... anos.

Respecto ao ano pasado, ¿canto alcohol bebes cando saes? ☐ Máis ☐ Menos ☐ Igual

Durante o último ano, ¿perdistes clases, prácticas ou calquera actividade académica debido á bebida?

☐ Sí ☐ No

Durante o último ano, ¿interferiu a bebida coa túa preparación para os exames?

☐ Sí ☐ Non

¿Atopácheste algunha vez nalgunha das seguintes situacións como consecuencia do teu consumo de alcohol?

- ☐ Problemas familiares.
☐ Problemas coa parella.
☐ Problemas con amigos.
☐ Problemas con veciños.
☐ Accidentes de tráfico.
☐ Detención da policía.
☐ Pelexas con agresión física.
☐ Rotura de mobiliario urbano.
☐ Ter relacións sexuais sen protección
☐ Ter relacións sexuais non desexadas (*non o terías feito*).
☐ Nunca tiven ningún problema.

¿Onde vives durante o curso universitario?

- ☐ Na casa dos meus pais ou familiares.
☐ Nunha residencia de estudantes.
☐ Nun piso de estudantes.
☐ Nunha pensión.
☐ Casa propia.

¿Cal é o lugar da túa residencia habitual (familiar)?

- ☐ Urbano, cidade ou vila grande (Vigo, Ferrol, Vilalba, Vilagarcía,)
☐ Semiurbano (entorno da cidade ou vila)
☐ Rural interior (zona agrogandeira)
☐ Rural costa (zona mariñeira)

¿Cal é a nota que obtiveches na selectividade e a túa nota de acceso á universidade?

Nota do exame de selectividade.....

Nota de acceso á universidade.....

Se resultas seleccionado para a segunda fase do estudo (remunerada con 15 €), como prefires que contactemos contigo:

- ☐ SMS (indicar móbil: _ _ _ _ _)
☐ Correo electrónico (.....)
☐ Teléfono (indicar número: _ _ _ _ _)
☐ Outros:

GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Se queres facer calquera consulta sobre o tema deste estudo podes dirixirte a: mcorral@usc.es

ANEXO III

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PRIMERA EVALUACIÓN)





CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Da. declara que acepta ser avaliado para a investigación "*Consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en xóvenes e adolescentes. Prevalencia e consecuencias neurocognitivas*".

O propósito deste estudo é determinar as potenciais consecuencias neurocognitivas do consumo intensivo de alcohol en adolescentes e xóvenes. O estudo desenvólvese baixo a responsabilidade dos Dres. Caamaño, Cadaveira, Corral e Rgez. Holguín, da Universidade de Santiago de Compostela.

Toda a información de carácter persoal recabada no curso do estudo é confidencial, e non será revelada a ningunha persoa allea á investigación. Almacenarase en bases de datos cun número de identificación, non co nome das persoas. Os/as investigadores que, en razón da súa participación no estudo, teñen acceso á información, están suxeitos a segredo profesional.

O protocolo de avaliación completo consta de tres partes:

Entrevista: Tratará sobre cuestións relativas á historia psicolóxica e médica, incluíndo o uso de alcohol e outras drogas, rasgos de personalidade, estado de ánimo e estado cognitivo, así como cuestións relativas á historia de consumo de alcohol e drogas, así como a historia psicolóxica e médica de familiares biolóxicos próximos.

Avaliación neuropsicolóxica: Consiste na realización dunha serie de tests e probas, de tipo verbal e manipulativo, para a avaliación de diversas funcións cognitivas.

Avaliación psicofisiolóxica: Consiste no rexistro da actividade eléctrica cerebral, durante a realización dunha serie de sinxelas probas cognitivas. Esta avaliación faise mediante electroencefalografía, é dicir, mediante a colocación dun gorro de electrodos sobre a superficie da cabeza; utilízase un xel para mellorar o contacto entre os electrodos e a pel. Non é dolorosa nin produce ningún tipo de efecto secundario. As únicas molestias derívanse da lixeira incomodidade que pode supor estar un certo tempo cos electrodos colocados, e con certa restrición de movementos, así como do feito de que poden quedar restos de xel no pelo que fan necesario lavar a cabeza despois da sesión.

Requírese do/a participante que colabore positivamente no estudo, respostando con veracidade e sinceridade ás preguntas formuladas na entrevista, e realizando as probas coa maior disposición.

Se algunha parte da avaliación lle resultara excesivamente fatigante, molesta ou estresante, o/a participante pode solicitar a súa suspensión, ou ben que se complete noutro momento; así mesmo, se algunha das preguntas realizadas na entrevista lle resulta dolorosa ou moi incómoda de responder, pode rexeitar facelo. Se o avaliador/a atopase indicios de calquera circunstancia que aconselle atención psicolóxica especializada, farallo saber ao/á participante.

Queda explícito que o/a participante pode decidir, en calquera momento, interrompirla a súa participación no estudo. Así mesmo, o equipo investigador pode tomar a decisión de excluílo/a.

A colaboración nesta investigación será gratificada con 5,00 € pola participación na fase de entrevista, e con 15,00€ pola participación nas avaliacións neuropsicolóxica e psicofisiolóxica (en conxunto por ambas as dúas).

A natureza do estudo e os procedementos a utilizar, así como a gratificación a recibir, foi explicada por

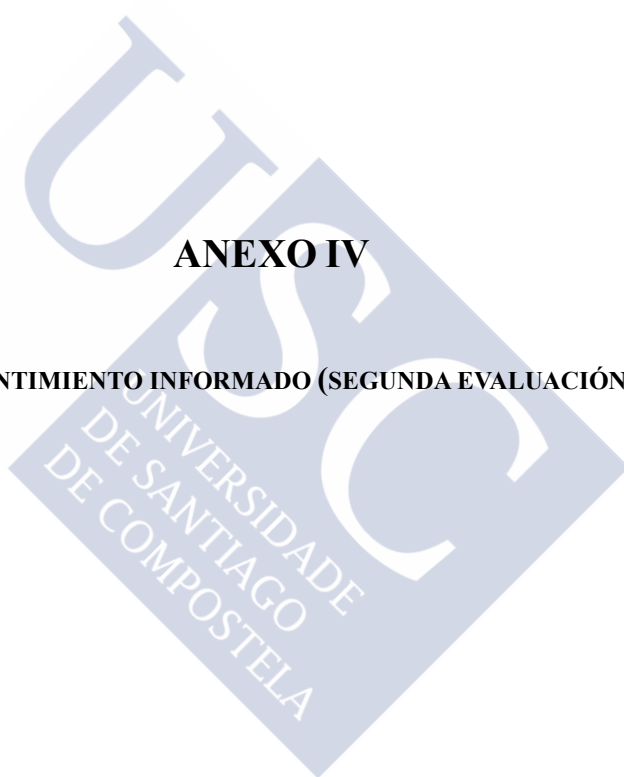
O/a participante recibe unha copia deste documento, que leu e entendeu, e acepta libremente participar neste estudo, baixo as condicións arriba descritas.

Data: Sinatura:



ANEXO IV

CONSENTIMIENTO INFORMADO (SEGUNDA EVALUACIÓN)







UNIDADE DE NEUROPSICOLOXÍA E PSICOFISIOLOXÍA
Facultade de Psicoloxía

CONSENTIMENTO INFORMADO

D./Da. declara que acepta ser avaliado para o seguemento da investigación *"Consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en xóvenes e adolescentes. Prevalencia e consecuencias neurocognitivas"*.

O propósito deste estudo é determinar as potenciais consecuencias neurocognitivas do consumo intensivo de alcohol en adolescentes e xóvenes. O estudo desenvólvese baixo a responsabilidade dos Dres. Caamaño, Cadaveira, Corral e Rgez. Holguín, da Universidade de Santiago de Compostela.

Toda a información de carácter persoal recabada no curso do estudo é confidencial, e non será revelada a ningunha persoa allea á investigación. Almacenarase en bases de datos cun número de identificación, non co nome das persoas. Os/as investigadores que, en razón da súa participación no estudo, teñen acceso á información, están suxeitos a segredo profesional.

O protocolo de avaliación completo consta de tres partes, as cales son semellantes as realizadas anteriormente:

Entrevista: Tratará sobre cuestións relativas á historia psicolóxica e médica, incluíndo o uso de alcohol e outras drogas, rasgos de personalidade, estado de ánimo e estado cognitivo, así como cuestións relativas á historia de consumo de alcohol e drogas, así como a historia psicolóxica e médica de familiares biolóxicos próximos. Ademais, co obxectivo de recabar información acerca do seu rendemento académico, permitiranos o acceso ao seu expediente académico tanto nese momento como noutras ocasións (para conseguir información de tódolos cursos académicos).

Avaliación neuropsicolóxica: Consiste na realización dunha serie de tests e probas, de tipo verbal e manipulativo, para a avaliación de diversas funcións cognitivas.

Avaliación psicofisiolóxica: Consiste no rexistro da actividade eléctrica cerebral, durante a realización dunha serie de sinxelas probas cognitivas. Esta avaliación faise mediante electroencefalografía, é dicir, mediante a colocación dun gorro de electrodos sobre a superficie da cabeza; utilízase un xel para mellorar o contacto entre os electrodos e a pel. Non é dorosa nin produce ningún tipo de efecto secundario. As únicas molestias derívanse da lixeira incomodidade que pode supor estar un certo tempo cos electrodos colocados, e con certa restrición de movementos, así como do feito de que poden quedar restos de xel no pelo que fan necesario lavar a cabeza despois da sesión.

Requírese do/a participante que colabore positivamente no estudo, respostando con veracidade e sinceridade ás preguntas formuladas na entrevista, e realizando as probas coa maior disposición.

Se algunha parte da avaliación lle resultara excesivamente fatigante, molesta ou estresante, o/a participante pode solicitar a súa suspensión, ou ben que se complete noutro momento; así mesmo, se algunha das preguntas realizadas na entrevista lle resulta dorosa ou moi incómoda de responder, pode rexeitar facelo. Se o avaliador/a atopase indicios de calquera circunstancia que aconselle atención psicolóxica especializada, farallo saber ao/a participante.

Queda explícito que o/a participante pode decidir, en calquera momento, interromper a súa participación no estudo. Así mesmo, o equipo investigador pode tomar a decisión de excluílo/a.

A colaboración nesta investigación será gratificada con 10 € pola participación na fase de entrevista, e con 20 € pola participación nas avaliacións neuropsicolóxica e psicofisiolóxica (en conxunto por ambas as dúas).

A natureza do estudo e os procedementos a utilizar, así como a gratificación a recibir, foi explicada por

O/a participante recibe unha copia deste documento, que leu e entendeu, e acepta libremente participar neste estudo, baixo as condicións arriba descritas.

Data: Sinatura:



ANEXO V

ACEPTACIÓN ARTÍCULO 1





Adicciones


INICIO ACERCA DE... ÁREA PERSONAL BUSCAR ACTUAL ARCHIVOS BASES DE DATOS

Inicio > Usuario/a > Autor/a > Envíos > #24028 > Revisión

#24028 Revisión


RESUMEN REVISIÓN EDITAR

Envío

Autores Eduardo López Caneda, Nayara Mota Miranda, Alberto Crego Barreiro, Teresa Velasquez, Montserrat Corral Varela, Socorro Rodríguez Holguín, Fernando Cadaveira Mahía 

Título Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión

Sección REVISIÓN

Editor/a Amador Calafat Far 

Revisión por pares

Ronda 1

Versión de revisión 24028-81978-1-RV.DOC 2013-12-22

Iniciado 2013-12-27

Última modificación 2014-03-09

Fichero subido Ninguno

Decisión editorial

Decisión Aceptado 2014-07-15

Notificar a editor/a  Editar el registro de autor/a  2014-07-15

Informe para el autor Ninguno

Versión del / de la autor/a 24028-91226-1-ED.DOC 2014-05-08 [BORRAR](#)

Subir versión de autor/a

Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado

Subir

ISSN: 0214-4840

RECYT

OPEN JOURNAL SYSTEMS



Ayuda de la revista

USUARIO/A

Su identificación actual es...

eduardo_lopez

- [Mis Revistas](#)
- [Mi Perfil](#)
- [Salir](#)

AUTOR/A

Envíos

- [Activo \(1\)](#)
- [Archivo \(0\)](#)
- [Nuevo envío](#)

IDIOMA

Español ▼

CONTENIDO DE LA REVISTA

Buscar

Todos ▼

Buscar

Navegar

- [Por número](#)
- [Por autor](#)
- [Por título](#)
- [Otras revistas](#)

